Aus dem pathologischen Institute zu Rostock (bakteriologische Abteilung.)

Beitrag zur Differentialdiagnose

zwischen

den echten Tuberkelbacillen und den beiden säurefesten Bacillen, Grasbacillus Timothee-Görbersdorf und Butterbacillus Rabinowitsch.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

medicinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

JOHANNES KAYSER

approb. Arzt

aus Nonnenweier bei Lahr (Baden).

ROSTOCK.

Carl Boldt'sche Hof-Buchdruckerei.

1902.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät
der Universität Rostock.

Referent: Professor Dr. **Albert Thierfelder.**

Mai 1902.

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549205_0051

Beitrag zur Differentialdiagnose zwischen den echten Tuberkelbacillen und den beiden säurefesten Bacillen, Grasbacillus Timothee-Görbersdorf und Butterbacillus Rabinowitsch.

Schon seit längerer Zeit war es bekannt, dass die sogenannte Säurefestigkeit eine nicht ausschliesslich den Tuberkelbacillen zukommende Eigenschaft sei; man wusste, dass sich z. B. auch die Leprabacillen und die der Geflügeltuberkulose mit dem Ziehl-Neelsen'schen Carbolfuxin färben lassen und bei Säurebehandlung den Farbstoff festhalten. Weiter waren sicher schon vielen Untersuchern gewisse Abweichungen in der Länge und namentlich in der Dicke an Tuberkelbacillen verschiedener Provenienz aufgefallen, und solche Beobachtungen mussten zur Erwägung der Frage anregen, ob wohl alle die rot gefärbten Bacillen derselben Species zugerechnet werden dürften. Doch derartige Erwägungen waren mehr theoretischer Art; in praxi galt mit verschwindenden Ausnahmen der Nachweis säurefester, nach Ziehl-Neelsen rot gefärbter Bacillen in einem akut oder chronisch entzündlich veränderten Gewebe, im Sputum, im Harn u. dergl. als Beweis für das Bestehen einer tuberkulösen Affektion. Erst als die Erfahrungen sich mehrten, dass in Milch und Butter (Koch, Petri, Rabinowitsch, Beck), an Futtergräsern (Moeller, Lubarsch) und im Mist (Severin, Moeller) Bacillen vorkämen, die ein gleiches tinctorielles Verhalten wie die Tuberkelbacillen aufwiesen, und dass ihrem Vorkommen nach die Möglichkeit nicht ausgeschlossen erschien, dass sie auch in den menschlichen Körper aufgenommen

und (ganz abgesehen von ihren eventuellen pathogenen Eigenschaften) zur Verwechselung mit echten Tuberkelbacillen Veranlassung geben könnten, — erst da wandte sich das Interesse diesen Organismen zu, und es ist in relativ kurzer Zeit eine grosse Litteratur über die säurefesten Bacillen entstanden.

Ich habe mir die vorwiegend praktische Aufgabe gestellt, von zwei der am häufigsten vorkommenden säurefesten Bacillen, dem Butterbacillus-Petri-Rabinowitsch und dem Timothee-Bacillus II-Moeller, diejenigen Eigentümlichkeiten in ihrem tinctoriellen und kulturellen Verhalten festzustellen, welche es in thunlichst kurzer Zeit ermöglichen, sie von echten Tuberkelbacillen zu unterscheiden. Da das Tierexperiment in jedem Falle, wo es zu differentialdiagnostischen Zwecken herangezogen wird, die Gewinnung verwertbarer Resultate hinausschiebt, hoffte ich eine Zeit lang, dieses Untersuchungsmittels ganz entraten zu können, musste mich jedoch davon überzeugen, dass seine Heranziehung in einzelnen Fällen nicht wohl umgangen werden darf, denn es erweist sich gelegentlich als das allein sichere und ausschlaggebende.

Die, wie schon erwähnt, umfangreiche Litteratur habe ich, soweit sie mir zugänglich war, benutzt, führe hier aber nur diejenigen Arbeiten an, welche für die Differentialdiagnose verwertbare Angaben enthalten und verweise bezüglich der andern Arbeiten auf die Litteratur-Angaben in Lehmann und Neumann's Atlas und Grundriss der Bakteriologie pag. 406 ff. und auf den jüngst erschienenen Aufsatz von Dr. Lydia Rabinowitsch „Die Infektiosität der Milch tuberkulöser Kühe, die Sicherstellung der bakteriologischen Diagnose etc." in der Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten Bd XXXVII, Heft 3 pag. 439 ff. Nach den Litteraturangaben lasse ich meine eigenen Beobachtungen und Versuche folgen und stelle am Ende die von andern und mir gewonnenen Resultate zusammen.

Die Kulturen des Butterbacillus und des Grasbacillus, die ich bei meiner Arbeit verwendet habe, verdanke ich der Güte des Herrn Prof. Kobert, die Tuberkelbacillen-Kulturen hat mir Herr Prof. Thierfelder zur Verfügung gestellt. Sie sind teils in der bakteriologischen Abteilung des Pathologischen Instituts gezüchtet (und stammen aus einer menschlichen tuberkulösen Mesenterialdrüse), teils früher von Krâl in Prag als Reinkultur bezogen worden. Ob letztere von einem Falle von menschlicher oder von Rindertuberkulose herstammt, ist nicht bekannt; es erscheint dies aber, selbst in Hinsicht auf die neuerdings erörterte Frage nach der Indentität beider Tuberkulosen, für den hier behandelten Gegenstand bedeutungslos.

Schon 1895 wurde von Obermüller*) einer neuen säurefesten Bakterienart Erwähnung gethan.

Eine genaue Beschreibung „eines neuen säure- und alkoholfesten Bacillus aus der Tuberkelbacillengruppe, welcher echte Verzweigungsformen bildet", giebt Moeller:**)

„Grasbacillus II, Görbersdorf, wächst in Flüssigkeiten meist als ein Stäbchen, morphologisch und tinctoriell dem Tuberkelbacillus ähnlich, zeigt nur seltener in älteren Kulturen Fäden- und Zweigbildung. Auf festen Nährböden findet man nach 4—5 Tagen neben Bacillen lange Fäden mit echten Verzweigungen, säure- und alkoholfest, in alten Kulturen blassrosa."

„Gefunden im Pflanzenstaub auf Futterböden."

„Agarnährböden: Wachstum üppig, bei 37° auf Glycerin-Agar-Strich nach 2 Tagen kleine zarte tautropfenartige Kolonien, die später in einander übergehen. Kultur wird erhaben, mattglänzend, nimmt gelblichen Farbenton an. Im Kondenswasser kleine Häutchen, die sich zu Boden senken."

---

*) Hygien. Rundschau 1895 No. 19.

**) Centralblatt für Bakteriologie u. Parasitenkunde. XXV. Bd. No. 11, S. 369.

„Kartoffel: bei 37° üppiges Wachstum dem Strich entlang, dicke grauweissliche Auflagerungen.“

„Milch: schnelles Wachstum, Reaktion nach 2—3 Tagen sauer.“

„Bouillon: nach 3—4 Tagen bei Zimmertemperatur fadenziehend, Bodensatz, auf der Oberfläche weissgraues Häutchen, wächst am Glase empor. Bouillon bleibt klar, kein Geruch.“

„Gelatine: nach 4—5 Tagen (bei 20°) dem Strich entlang grauweisse dicke Auflagerung, keine Verflüssigung.“

„Stichkultur: Auskleidung dem Stichkanal entlang.“

„Tinctoriell: säure- und alkoholfest, behalten Gram.“

„Gestalt: variirt.“

„Vom Timothee-Bacillus habe ich vermittelst Tierpassage und Haltens bei constanter Temperatur von 37° Wachstum auf Glycerin-Agar erhalten, ähnlich dem der echten Tuberkulose. Ihre morphologische Ähnlichkeit mit dem Tuberkel-Bacillus ist eine sehr grosse. Hier wie dort kommen Fäden-, Kolbenbildung, ovale ungefärbt bleibende Lücken (Sporen?), dunkle Körnerbildung im Bacillenleib vor. Alle sind wie der Tuberkelbacillus alkohol- und säurefest. Der Grasbacillus II bildet gleiche Verzweigungen wie sie der Tuberkel-Bacillus zuweilen bildet.“

Des weiteren seien die Untersuchungen Lubarschs*) besonders hervorgehoben, deren Ergebnisse etwa folgende waren:

Lubarsch fand im Gras bei Gehlsdorf und Barnsdorf einen säurefesten Bacillus, den er mit dem Moeller'schen Pilz identificieren zu dürfen glaubt, trotzdem die Stäbchen etwas grössere Dicke und Länge besitzen als die Moeller-schen Timothee-Bacillen. Nach 13—19 Stunden liessen sie sich auf Agar-Platten isolieren. Farbstoffbildung tritt in den Lubarsch'schen Kulturen später ein als bei Moeller,

*) Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1897 XXXI. Bd., 1. Heft: zur Kenntnis der Strahlenpilze.

Bouillon wird diffus getrübt. Lubarsch findet keine sehr üppige Entwicklung auf Kartoffeln, während die Morphologie der der Moeller'schen Bacillen gleichkommt. Körnchen, Keulen und echte Verzweigungen hat auch Lubarsch selten beobachtet. Interessant sind besonders die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die Lubarsch bei Impfung mit Timothee-Bacillen beobachtet hat. Sie seien der Hauptsache nach kurz erwähnt. Von einer 8 Tage alten Glycerin-Agar-Kultur wurde in eine Nierenwunde injiciert, nach 13 Tagen: an der Impfstelle ein etwa linsengrosser gelblich-weisser Herd von ziemlich fester Konsistenz, Nierenkapsel mit der Umgebung verwachsen und von käsigem Material durchsetzt.

Nierenherd zeigt typischen Bau eines echten Tuberkels mit Riesenzellen. Stäbchen in Strahlenpilzherden. Einen Unterschied vom echten Tuberkel macht nur die Zeit. Nach 31 Tagen: Riesenzellen zugenommen, nach 42 Tagen: Abnahme der Zahl der Riesenzellen; Epithelioidzellen, einkernige Rundzellen treten auf. Im Anschluss daran spricht sich Lubarsch folgendermassen aus:

„Was die histologischen Verhältnisse anbetrifft, so sind sie insofern von grossem Interesse, als die durch Timotheepilze hervorgebrachten Veränderungen beim Kaninchen fast völlig mit echten Tuberkeln übereinstimmen. Wenn Moeller sich dahin ausgesprochen hat, dass von allen Pseudotuberkelpilzen die Timotheepilze „den Koch'schen Bacillen am nächsten stehen", so möchte ich dem völlig beistimmen, soweit es sich um das Verhalten im Tierkörper handelt, während in Bezug auf die Form der einzelnen Stäbchen und die Art des Wachstums auf den meisten Nährböden nach meiner Meinung die Butterbacillen von L. Rabinowitsch den Tuberkelpilzen mehr gleichen als die Timotheepilze. Knötchenbildung im Kaninchenkörper betreffend ist die Übereinstimmung mit echter Tuberkulose verblüffend. Es kann kein Zweifel herrschen, dass es völlig unmöglich ist, durch die histologische und mikroparasitäre Untersuchung

— selbst wenn man das Alter der betr. Produkte kennt — Timotheepilztuberkulose von echter Tuberkulose mit Sicherheit zu unterscheiden, ausschliesslich durch die Kultur kann die Unterscheidung gebracht werden (beim Kaninchen wenigstens).“

So äussert sich Lubarsch über den Timothee-Pilz. Der Rabinowitsch'sche Bacillus ist, wie Lubarsch weiter hinzufügt, nicht identisch mit dem Moeller'schen: Kulturen, Tierversuche, Morphologie lehren dies: „Morphologisch ist der Rabinowitsch'sche Bacillus länger und feiner als der Timothee- und Mistpilz, bildet in verdünnter Bouillon, mitunter auch auf Glycerin-Agar reichlicher echte Verzweigungen und Keulenformen, als diese. Kulturelle Unterschiede sind besonders eklatant auf Agar und Bouillon: Der Butterpilz bleibt auf Agar länger farblos und bildet gerunzelte Massen, nimmt vom 8. Tag ab gelblich-roten Farbenton an, jedoch nie so intensiv wie der Timothee-Pilz. Auf Bouillon: gerunzelte Haut schon nach 48 Stunden, Bouillon bleibt klar im Gegensatz zu Timothee-Pilz. Beim Tierversuch: nur geringe Veränderungen: Diffuse Infiltration von einkernigen Rundzellen, stellenweise Epithelioidzellen, Bacillen zerstreut im Gewebe“.

Des weiteren seien, als besonders wichtig und interessant für die im Folgenden geschilderten eigenen Beobachtungen der Butterpilze, die im Kaiserl. Gesundheitsamt gewonnenen Ergebnisse erwähnt. Unter anderm heisst es in der Arbeit Petris*): „Zum Nachweis der Tuberkelbacillen in Butter und Milch“: „Zu den Reinkulturen des neuen Stäbchens sind noch einige Bemerkungen zu machen. Es wächst bei gewöhnlicher Temperatur auf den üblichen Nährböden — Gelatine, Bouillon, Agar-Agar — langsam, besser bei 37° auf Agar-Agar. Es bildet einen leicht gelblich-feuchten Belag, der bald runzelig wird. Schon nach 2 Tagen ist üppiges Wachstum zu konstatiren. Aussaaten von Omental-

*) Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt XIV. Bd., 98, S. 9.

saft gingen in dieser Weise an. Der feuchte Belag auf der Agar-Oberfläche zeigte, nach Ziehl gefärbt, rote Stäbchen in Reinkultur, eingebettet in blauen Schleim. Die Kulturen wichen in Einzelheiten von einander ab; die Stäbchen zeigten verschiedene Grössen, es kamen ganz winzige Kurzstäbchen vor, und in andern Fällen waren längere, schlankere Formen gewachsen. Auch makroskopische Unterschiede zeigten die Kulturen. Einige waren tief orange-gelb, andere mehr weisslich. Allen gemeinsam war die Runzelung der Oberfläche, welche nach Verlauf von einigen Wochen auftrat. Ob eine oder mehrere Arten der neuen Stäbchen vorliegen, muss einstweilen dahinstehen. Im hängenden Tropfen zeigt das Stäbchen keine Beweglichkeit. Beim Wachstum in Bouillon dumpfer Geruch, schwache Indolbildung. Im Gelatinestich langsames Wachstum, keine Verflüssigung. Auf der Agarplatte wachsen hauptsächlich an der Oberfläche runde, wenig charakteristische Kolonien. Histologisch verhielten sich die neuen Stäbchen wesentlich anders als die Tuberkelbacillen. In regelrecht in Spiritus eingelegten Organen, und nach der alten Weise in Spiritus geschnitten, gelang es niemals, tadellose Doppelfärbungen, wie bei den echten Tuberkelbacillen, zu erzielen. Die neuen Stäbchen erwiesen sich somit färberisch verschieden vom echten Tuberkelbacillus. Sie erschienen in den nach Ziehl gefärbten Schnitten blau, und nur hie und da zeigte ein Stäbchen schwache Neigung, den roten Farbstoff festzuhalten. Ausserdem lagen die Stäbchen in grossen Haufen zusammen, und kamen niemals, nach Art der Tuberkelbacillen, in Riesenzellen vor."

Weitere Angaben finden sich in der Arbeit von Hormann und Morgenroth*): „Ueber Bakterienbefunde in der Butter". Hormann und Morgenroth haben an 10 Proben von Butter insgesamt 75 Untersuchungen angestellt: 3 verschiedene Butterquellen wurden benutzt und

*) Hygien. Rundschau 1898. Jahrg. VIII, No. 5.

die Tiere mit je 1—5 ccm intraperitoneal eingeimpft. Bei 3 Proben war das Resultat positiv. Es heisst dort unter anderem: „Aus 2 Tieren wurde eine Bakterienart gezüchtet, die die Eigenschaft der Säurefestigkeit zeigte, ohne in Bezug auf Wachstumsverhältnisse und Tierpathogenität irgend welche Ähnlichkeit mit Tuberkelbacillen aufzuweisen.

Diese Bakterien stellen schlanke unbewegliche Stäbchen dar, die der Form nach den Tuberkelbacillen ähnlich sind. Sie zeigen mitunter geringe Krümmungen, mitunter auch geringe Anschwellungen an dem einen Ende. Sie erweisen sich als säurefest, doch nicht in demselben Grade wie Tuberkelbacillen, d. h. man findet mitunter, besonders am Rande des Deckglases und bei Klatschpräparaten am Rande einzelner Kolonien, auch schwach blau gefärbte Stäbchen. In älteren Kulturen fand sich auch häufig Gliederung, Segmentirung. Gram positiv."

Über das kulturelle Verhalten liegen folgende Erfahrungen vor: Gelatineplatte: Wachstum langsam; tiefliegende Kolonien, rundlich, glattrandig, von leicht gelblicher Farbe, gleichmässig fein gekörnt. An der Oberfläche ebenfalls rundliche Kolonien, durchscheinend, besitzen unregelmässigen feingezackten Rand und bestehen aus leicht wellenförmig angeordneten Zügen. Gelatine wird nicht verflüssigt. Im Gelatinestich Wachstum längs des Impfstiches, ausserdem nach längerer Zeit auf der Oberfläche dicker Belag. Auf Agar bei Bruttemperatur nach 24 Std. weisser feuchter sahnenartiger Belag, auf dem Kondenswasser dünnes Häutchen, sich an der Glaswandung in die Höhe schiebend. Ältere Kulturen: Starke Faltelung des Belages sowie gelbliche bis orangeartige oder hellbraune Färbung.

In Bouillon oder Glycerinbouillon: gleichmässige Trübung und Bodensatz; nach 48 Stunden auf der Oberfläche ein Häutchen, das sehr leicht zu Boden sinkt; Bildung eines zweiten Häutchens, das an der Wandung des Röhrchens emporwächst. Geringe Indolbildung. Auf Kartoffel:

schnelles und reichliches Wachstum, nach 24 Stunden dicker, feuchter, weissgrauer Belag. Sterile Milch wird nicht verändert, keine Gerinnung; Oberfläche: gelblich weisses Häutchen.

Geschilderten Bacillus halten die Autoren für identisch mit dem von L. Rabinowitsch entdeckten. Pathologisch-anatomisch haben Hormann und Morgenroth folgendes gefunden: An der Leber: Auflagerungen bezw. Knötchen von grau-weisser Farbe, von der Leberoberfläche ins Parenchym hineinragend. An der Milz keine tuberkuloseähnliche Veränderungen. dagegen meist ausgedehnte peritonitische Verwachsungen; keine Verkäsung, sondern rein eitrige Einschmelzung, Verwechslung mit Tuberkulose nicht möglich, nur peritonitische Erscheinungen mit entschiedener Neigung zur Heilung, je länger das Tier lebt: Verschwinden der säurefesten Bacillen mit Zurückgehen der Veränderungen. Bei subkutaner Impfung: In den ersten Tagen an der Impfstelle geringe Infiltration, kein Ulcus, wie bei Tuberkulose. Bei Section: Narbenähnliche Veränderungen; auch in den Mesenterialdrüsen keine säurefesten Bacillen. Keine Krankheitserscheinungen während des Lebens.

„Liegen weiter vorgeschrittene pathologisch-anatomische Veränderungen vor, — so schliessen Hormann und Morgenroth ihre Arbeit —, wie sie bis jetzt als charakteristisch für Tuberkulose gelten, so ist Gefahr einer Fehldiagnose nicht vorhanden."

„Weitere Mitteilungen über Tuberkelbacillenbefunde in der Marktbutter" macht Obermüller:*) Er erwähnt unter anderen auch Petris Untersuchungen, nach denen das anatomische Krankheitsbild im Gegensatz zu Rabinowitsch' Angaben in manchen Fällen zum Verwechseln ähnlich ist, in einer Reihe von Fällen aber verschieden von dem typischen Bild der echten Tuberkulose. Ober-

*) Hygien. Rundschau. IX. Jg. 1899, No. 2.

müller erhielt Kulturen von warzenförmigem, trocknem Wachstum und „gelblich-weisser Farbe“ auf Glycerin-Agar nach 5—6 Wochen.

„Weiter findet Petri ebenso wie Hormann und Morgenroth, dass bei Tieren, welche 4 Wochen nach der Infektion gestorben oder getödtet sind, Veränderungen, die den neuen Stäbchen zuzuschreiben sind, seltener werden, so dass bei weiter vorgeschrittenem Stadium des tuberkulösen Prozesses eine falsche Diagnose nicht zu stellen ist.“ (Obermüller, l. c. Pag. 77.) Noch erwähnen möchte ich ein Referat von Herbert:*) „Die mit den von Rabinowitsch und Petri beschriebenen wohl identischen entfärbungsfesten Bacillen zeigen grosse Ähnlichkeit mit dem Tuberkelbacillus in Gestalt und Säurefestigkeit, werden aber durch die übrigen Eigenschaften genügend getrennt. Auf allen Nährböden schon bei Zimmertemperatur üppiges und rasches Wachstum, höchstens erste Kultur aus dem Tierkörper hat auffallende Ähnlichkeit mit Tuberkelbacillus-Kulturen, die sich bei Weiterzüchten rasch verwischt. Allmähliche Runzelung mit Farbstoffbildung bis ockergelb. Veränderungen in der Bauchhöhle sind schon makroskopisch zu unterscheiden, mikroskopisch bestimmt zu differenzieren. Struktur des typischen epithelioiden und Riesenzellen-Tuberkels niemals gefunden, letztere kommen zwar vor, aber nicht in der charakteristischen Gruppierung des Tuberkels; sie dürften mehr auf die injicierten Fremdkörper zu beziehen sein. Verkäsung fehlt, dagegen ist eiterartige Einschmelzung im Centrum der Granulationsherde vorhanden. Nur ein Teil der Bacillen behält die specifische Färbung.“

Nachdem ich so die bisher veröffentlichten Angaben über die neuen tuberkelbacillenähnlichen Stäbchen, soweit sie für meine Untersuchungen von Wert waren, angeführt

*) Centralbl. f. Bakt. u. Paras.-Kunde. Bd. XXVII. No. 10/11.

habe, sei mir gestattet, meine eigenen Beobachtungen mitzuteilen. Um das Bild der echten Tuberkulose hierbei immer vor Augen zu haben und die abweichenden Eigenschaften der beiden andern Bacillenarten diesem gegenüberzustellen, führe ich die klassische Beschreibung R. Kochs*) an, die er in seiner ersten Veröffentlichung über die „Ätiologie der Tuberkulose" von den uns hier interessierenden Eigentümlichkeiten des Tuberkelbacillus gegeben hat.

„Die Tuberkelbacillen erscheinen stets in Form von Stäbchen, deren Länge ungefähr 0.0015—0.0035 mm beträgt. So schwankend die Länge der Bacillen ist, so konstant ist ihr Dickendurchmesser bei ein und derselben Färbungsmethode. (Zwischen keulenförmigen Bacillen mit endständigen Sporen finden sich sehr dünne und kleine Bacillen.) Die Tuberkelbacillen sind gewöhnlich nicht vollkommen gerade Stäbchen, meist findet man an ihnen leichte Knickungen oder Biegungen und oft auch geringe Krümmung, die an den längsten Exemplaren selbst bis zu der ersten Andeutung schraubenförmiger Drehung gehen kann. Die Verteilung der Bacillen in tuberkulös veränderten Geweben ist sehr wechselnd, mitunter in dichten Massen, häufig in geringer Anzahl. Im ersten Entstehen sind sie anfangs in mässiger Zahl und zwischen den Kernen der angesammelten und gewöhnlich schon sehr frühzeitig den epithelioiden Charakter zeigenden Zellen zu finden. Ein Bacillus findet sich fast regelmässig unmittelbar neben einem Kern und im Innern der zugehörigen Zelle. An vorgeschrittenen Stellen beobachtet man Zunahme der Zahl der Bacillen, die sich zu kleinen dicht gedrängten Haufen gruppieren. Allmähliger Zerfall ohne Kerne. . . . . .

Riesenzellen sind häufig in tuberkulösem Gewebe, fast regelmässig im Mittelpunkt des Tuberkelknötchens; in den

*) Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt Bd. II. 1884.

Riesenzellen sind Tuberkelbacillen derartig angeordnet, dass, wenn die Kerne der Riesenzellen einen geschlossenen Ring bilden und nur ein Bacillus in der Riesenzelle sich befindet, dieser meist ziemlich genau in der Mitte oder nur wenig excentrisch liegt. Wenn die Zahl der Bacillen in der Riesenzelle zunimmt, ist die Anordnung der Bacillen gewöhnlich eine andere, sie drängen sich immer weiter an die Peripherie der Zelle, schieben sich zwischen die Kerne hinein und durchbrechen den Kernwall. Axe senkrecht gegen die Oberfläche der Riesenzelle, darauf Untergang der Riesenzelle. Erstes Stadium der Entstehung des Tuberkels: Auftreten eines oder einiger Bacillen im Innern von Zellen mit epithelioidem Charakter, von den Wanderzellen weitergeschleppt. Umwandlung der Wanderzelle in epithelioide Zelle; in bestimmtem Bezirk gelagerte Zellen wandeln sich ebenfalls in epithelioide Zellen um. Die den Bacillus enthaltende Zelle vergrössert sich immer mehr bei Vermehrung der Kerne und gelangt zur Gestalt und Grösse der Riesenzelle. . . . .

Weitere Veränderungen im tuberkulösen Gewebe, regressiver Natur, sind zum grossen Teil: Coagulations-Nekrose, käsige Massen, in denen die Tuberkelbacillen bald verschwinden."

Was nun die Tuberkulose bei Meerschweinchen und Kaninchen anbelangt, so schildert sie Koch folgendermassen: „Spontane Tuberkulose: Ein oder einige wenige grosse tuberkulöse Herde, die sich in weit vorgeschrittener Verkäsung befinden, in der Lunge und zugleich bedeutend vergrösserte und verkäste Bronchialdrüsen. Künstliche Tuberkulose: inficierte Tiere verhalten sich verschieden, je nachdem sie durch subkutane Impfung oder durch Inhalation der bacillenhaltigen Flüssigkeit tuberkulös gemacht werden. Am Bauch: Impfstelle, Lymphdrüsen erheblich geschwollen und verkäst. Bronchialdrüsen sehr klein, Leber und Milz am weitesten tuberkulös verändert, Tuberkel in den Lungen verhältnismässig klein. Nach Inhalation:

grosse Anzahl von kleinen Tuberkeln in der Lunge. In der Umgebung der käsigen Herde der Lungen ziemlich viele, in einigen Fällen zahlreiche Bacillen. In sekundär entstandenen Tuberkeln ist die Zahl der Bacillen gewöhnlich geringer. In den grösseren Käseherden der Lunge: centraler Zerfall weit vorgeschritten, vollständige Cavernen. In Milz und Leber miliare grau durchscheinende Knötchen mit gelblichem Centrum von ziemlich derber Consistenz. Milz beim Meerschweinchen erheblich vergrössert, von schwarzroter Farbe, von der sich die grauen Knötchen deutlich abheben. Sehr bald confluiren die Tuberkel und es entstehen grössere weissgraue Inseln. Auch diese nehmen immer mehr zu und geben dann der Milz ein hellgraurot und schwarzrot marmoriertes Aussehen. Schliesslich überwiegen die hellen Partien und die Milz kann dann ein ganz fremdartiges Aussehen annehmen, welches nicht im Geringsten mehr an die Entstehung dieses Zustandes durch Tuberkulose erinnert. Es ist eigentümlich, dass die Tuberkulose in der Milz des Meerschweinchens zu so ausgedehnter Coagulationsnekrose, nie zu eigentlicher Verkäsung führt, während in den Lymphdrüsen ausgesprochene Verkäsung vorhanden ist. Ähnlich die Leber der Meerschweinchen: Anfangs graue disseminierte Knötchen, dann hellere Partien, die zunehmen, confluiren und sich ziemlich intensiv gelb färben. Leber-Umfang nimmt zu, grossfleckig gelb und braun marmoriert. An den dunkleren Partien sind noch frische graue Knötchen zu sehen. Mikroskopisch: In den gefärbten Partien keine Kernfärbung, Zellen abgestorben, Coagulationsnekrose liegt vor. Das Organ behält die Form, hat nur die Farbe geändert. Nur vereinzelte Bacillen finden sich. Nur in einzelnen Fällen Vermehrung und Anordnung der Bacillen in nekrotischem Lebergewebe. In den Nieren niemals mit blossem Auge sichtbare Tuberkel. Beim Kaninchen: Milz und Leber auch, aber nicht in demselben Grade verändert, Tuberkel bleiben klein und unscheinbar, dagegen Nieren mit weiss-

lichen Knoten besetzt bis erbsengross; darin Tuberkelbacillen in reichlicher Zahl und meist in Nestern.

Kulturen: Nach 10—15 Tagen zeigen sich die ersten Andeutungen der heranwachsenden Kolonien von Tuberkelbacillen. Sie erscheinen als mattweisse Pünktchen und kleine Flecken, welche auf der Oberfläche des Serum liegen, glanzlos sind und sich deshalb von ihrer feuchten Umgebung deutlich abheben. Sie lassen sich am besten mit kleinen, trockenen Schüppchen vergleichen, welche der Serumoberfläche lose anhaften. Die Schüppchen erreichen nur beschränkte Ausdehnung, so dass sie, wenn wenige vorhanden sind, getrennt bleiben. Zahlreiche und dicht zusammengelagerte dagegen vereinigen sich schliesslich und bilden einen sehr dünnen, grauweissen, glanzlosen Überzug auf dem Serum. Nach 8 Wochen hatten sich im Brutapparat, unmittelbar neben dem graurotgefärbten Lungenstückchen, weissliche kleine Kolonien von Tuberkelbacillen gebildet. Die Kolonien waren je nach dem Bacillengehalt der Lungentuberkel mehr oder weniger zahlreich. Nach Überimpfung auf ein (anderes) Reagensglas wurde beobachtet: Bacillen-Kulturen verflüssigen niemals das Serum, dringen nicht in das Serum ein, bleiben an der Oberfläche, der sie lose aufliegen. Die dünnen Membranen lösen sich in der Flüssigkeit nicht auf, sondern zerbrechen infolge ihrer festen Consistenz in mehr oder weniger grosse Schollen. Eigentümlich starre und brüchige Beschaffenheit der Kolonien zeigt sich am besten in dem Teil der Kultur, der die im Reagensglas befindliche Flüssigkeit überzieht.

Injektion in die Bauchhöhle: Die Tuberkelbacillen wurden vorwiegend vom Netz aufgenommen, dasselbe ballt sich zusammen und bildet einen horizontal verlaufenden dicken, wurstähnlichen Wulst, welcher auf dem Durchschnitt die grösste Ähnlichkeit mit einer durchschnittenen, stark geschwollenen, frisch verkäsenden Lymphdrüse hat. In diesen weiss-gelblichen ziemlich derben Herden des Netzes befinden sich Unmassen von Tuberkel-Bacillen, die meist

in ausgezeichneter Sporenbildung begriffen sind. Ausserdem ist die geschwollene Milz, Leber, Peritoneum reichlich mit Tuberkel-Bacillen versehen, doch tritt der Tod der Tiere so frühzeitig ein, dass es nicht zur Entwicklung mikroskopisch sichtbarer Tuberkelknötchen kommt. Flüssigkeitserguss wurde in der Bauchhöhle der Meerschweinchen nicht gefunden. Dagegen waren bei Meerschweinchen die Pleuren so stark mit einer klaren, schwachgelblichen Flüssigkeit gefüllt, dass die Lungen dadurch comprimiert wurden. Gewöhnlich starben die Tiere 10—20 Tage nach der Injektion. Bei geringer Menge: längere Krankheitsdauer, Entwicklung makroskopisch sichtbarer, sehr zahlreicher Tuberkel-Knötchen, vorwiegend auf Peritoneum, am Netz, in Milz und Leber.

Injektion von Reinkultur in die Venen: 12 Kaninchen wurde je $^1/_2$ ccm Reinkultur in die Ohrvene injiciert. In den ersten Tagen nichts Auffallendes; in der 2. Woche schwere Atmung und schnelle Abmagerung; Tod der Tiere nach 18—31 Tagen. Bei allen Tieren zahllose Miliartuberkel in der Lunge, Leber, Milz; Knötchen klein und zahlreich."

Ich lasse jetzt die morphologischen Eigentümlichkeiten des Timothee-Bacillus und des Butter-Bacillus-Rabinowitsch*) folgen, dann ihr tinctorielles Verhalten, ferner das kulturelle und endlich das Verhalten der beiden säurefesten Bacillenarten im Tierkörper.

Was die Grösse und Gestalt der beiden säurefesten Bacillenarten anbelangt, so habe ich folgende Beobachtungen gemacht: Der Tim.-B., der nach den Angaben Moeller's

*) Für diese Bacillen werde ich im Folgenden die Abkürzungen Tim.-B. und B.-Rab. benutzen. Ich habe diese Namen beibehalten trotz der von Lehmann und Neumann vorgeschlagenen Benennungen: Mycobacterium phlei und Mycobacterium lacticola, da ja auch die Bezeichnung Mycobacterium tuberculosis eine allgemeine Anwendung bisher leider nicht gefunden hat und voraussichtlich auch nicht sobald den Vulgärnamen Tuberkelbacillus verdrängen wird.

echte Verzweigungsformen bildet, ändert nach meinen Erfahrungen sein Aussehen so gut wie nie. Er stellt in jeder Kultur, auf jedem Nährboden, nach kurzer oder langer Zeit des Wachstums ein kleines, im Verhältnis zu seiner Länge ziemlich dickes (3 : 1) Stäbchen dar, dessen Enden nicht eckig, sondern leicht abgerundet sind. Sporenbildung ist von mir niemals beobachtet worden, zu jeder Zeit der Untersuchung hatte man dasselbe Stäbchen vor sich, welches auf den ersten Blick als Tim.-B unverkennbar war. Trotzdem muss es als tuberkelbacillenähnlich bezeichnet werden, denn im Sputum würde man es als säure- und alkoholfestes Gebilde für einen Tuberkelbacillus halten können, wenn auch seine Gestalt neben der eines echten Tuberkelbacillus die angegebenen Abweichungen deutlich aufweist. Doch bei einem geübten Beobachter dürfte eine Verwechslung des genannten Pilzes mit dem Erreger der Tuberkulose schon bei Beachtung dieses Unterschiedes in Gestalt und Grösse gegenüber dem in der Regel mindestens doppelt so langen und viel dünneren Tuberkelbacillus als ausgeschlossen gelten.

Ganz anders dagegen liegen diese Verhältnisse bei dem zweiten Pilz, den B.-Rab., dessen Aussehen bezüglich Grösse und Gestalt nicht nur von der Art des Nährbodens, sondern auch vom Alter der Kultur abzuhängen scheint. Es zeigen sich hier ganz erhebliche Unterschiede. Um einen einheitlichen Überblick über die Wachstumverhältnisse und zeitlichen Gestaltveränderungen dieses Bacillus zu haben, beobachtete ich sein Wachstum auf demjenigen Nährboden, der für ihn die günstigsten Lebensbedingungen zu haben scheint, auf dem Glycerin-Agar. Nach einem Tag schon finden sich in einer bei 37° C. gehaltenen Kultur sehr lange, dünne Stäbchen, deren Länge variirt. Sie sind oft leicht gekrümmt und erscheinen viel länger als Tuberkel-Bacillen zu sein pflegen. Schon nach drei Tagen zeigen sie deutlich kleine seitliche Einschnürungen in ihrem Leib, die in den nächsten Tagen immer deutlicher

werden und schliesslich zu einer vollständigen Abschnürung führen, so dass nach 8 Tagen nur noch wenige in ihrer ganzen Länge deutlich zusammenhängende Stäbchen aufzufinden sind; diese alle sind bedeutend kürzer als die nach einem Tag gefundenen. Die meisten Stäbchen sind vollständig zerfallen und nur noch durch die in einer Linie angeordneten Zerfallskörperchen *) kenntlich. In einigen Bacillen ist der ganz blass gefärbte Leib neben den darin stärker hervortretenden Zerfallskörperchen eben noch zu erkennen. In diesem Zustand hält sich der Bacillus lange Zeit, bis man, etwa 24 Tage nach Anlegung der Kultur, zwischen längeren und kürzeren Stäbchen, die jetzt alle zerfallen sind, häufig solche sieht, die eine Art Hantelform angenommen haben, wobei die an den Enden des Stäbchens befindlichen Zerfallskörperchen sehr intensiv Farbstoff aufnehmen, während die Mitte schwach gefärbt erscheint. Diese Gestalt behalten die Stäbchen nur kurze Zeit, nach weiteren 4—8 Tagen ist die Hantelform nicht mehr zu erkennen, nur aus der Richtung der jetzt sehr nahe zusammengetretenen körnigen Reste färbbarer Substanz ist auf die frühere Existenz und Ausdehnung eines Stäbchens zu schliessen. Im weiteren Wachstumsverlauf werden nur noch die Zerfallskörperchen in regelloser Anordnung erkannt, bis etwa 50 Tage nach Anlegung der Kultur ganz kurze Stäbchen zu sehen sind, die nach wiederum 8 Tagen schon eine Anzahl längerer Bacillen zwischen sich erkennen lassen. Nach weiteren 8 Tagen sind die Stäbchen schon ziemlich lang, fast alle S-förmig gekrümmt; endlich haben sie wieder ihre ursprüngliche Länge erreicht, ohne jedoch ebenso dick zu sein wie in frisch angelegten Kulturen. Ähnliche Beobachtungen scheint auch Petri gemacht zu haben; nach seinen Unter-

*) Mit diesem Namen möchte ich die nach einer gewissen Zeit noch vorhandenen körnigen Reste färbbarer Substanz im Folgenden bezeichnen.

suchungen „zeigten die Stäbchen verschiedene Grössen, es kamen ganz winzige Kurzstäbchen vor, und in andern Fällen waren längere, schlankere Formen gewachsen". Nach Hormann und Morgenroth „stellen diese Bakterien schlanke, unbewegliche Stäbchen dar, die der Form nach den Tuberkel-Bacillen ähnlich sind, und die mitunter geringe Krümmungen, mitunter auch geringe Anschwellungen an dem einen Ende zeigen". Letzteres habe ich nur in der genannten Hantelform beobachtet; es zeigten beide Enden Anschwellungen. Hinzufügen muss ich noch, dass ich — in Reinkulturen wenigstens — niemals echte Verzweigungen habe finden können, ebensowenig Sporenbildung. Einen differentialdiagnostischen Wert hat diese soeben geschilderte Beobachtung der Wachstumsverhältnisse bezüglich Grösse und Gestalt des erwähnten Pilzes ohne Zweifel. Zunächst ist es die erwähnte ausserordentliche Länge und Dicke des B.-Rab., die ihn nach 1—2tägigem Wachstum ohne weiteres von dem, wenn auch in seiner Grösse nicht ganz konstanten Tuberkuloseerreger unterscheiden lassen. Ferner sind die ausserordentlich mannigfaltigen Veränderungen bezüglich Grösse und Gestalt unseres Pilzes, die mit seinem Alter parallel gehen, eine beim Tuberkuloseerreger meines Wissens bis jetzt nicht beobachtete Thatsache. Jedenfalls, sollten diese Stadien im Einzelnen auch in Kulturen echter Tuberkelbacillen vorkommen, so sind sie zum mindesten nicht so in die Augen fallend und spielen sich keinesfalls in so schneller Reihenfolge ab. Die genannten Unterschiede dürften also den geübten Untersucher vor Verwechslung schon zur Genüge bewahren; die Tuberkel-Bacillen erscheinen nach Koch stets in Form von Stäbchen (deren Länge ungefähr 0,0015—0,0035 mm beträgt) mit schwankender Länge, aber konstantem Dickendurchmesser; auch keulenförmige Bacillen finden sich unter ihnen, dann sehr dünne und kleine Stäbchen; sie sind gewöhnlich nicht vollkommen gerade, haben oft leichte Knickungen, sogar geringe Krümmung, die bis zu

schraubenförmiger Drehung gehen kann. Diese letztere ist bei B.-Rab. in oben genannten Stadien des Wachstums nicht selten von mir beobachtet worden. Gestalt und Grösse der genannten Bacillen wird demnach trotz mehrerer eklatanter Unterschiede zwischen den beiden Bakterienarten höchstens für einen sehr geübten Beobachter differentialdiagnostisch ausschlaggebend sein können. Es müssen noch weitere augenfälligere Eigentümlichkeiten die Differentialdiagnose ermöglichen.

Um auf das tinctorielle Verhalten der beiden Pilzarten und ihre diesbezüglichen Unterschiede vom echten Tuberkelbacillus überzugehen, sei zunächst die Anwendung der gebräuchlichsten Tub.-Bac.-Färbung nach Ziehl-Neelsen erwähnt. Man erzielt bei allen 3 Bacillenarten dieselben Erfolge. Junge Kulturen des B.-Rab., deren Stäbchen noch nicht zerfallen sind, zeigen oft ganz tuberkelbacillenähnliches Aussehen, der Tim.-B. färbt sich ganz ausserordentlich intensiv rot. Ein Unterschied, auf dieser Färbe-Methode beruhend, liesse sich nach meiner Erfahrung nicht konstatieren.

Weiter wurde auf alle 3 Bacillenarten die Löffler'sche Färbung mit Kali-Methylenblau angewandt. Das Resultat war: Die Tim.-B. färbten sich diffus dunkelblau, die B.-Rab. zeigten auf blassblauem Leib dunkelblau gefärbte Zerfallskörperchen, ebenso die Tub.-Bac. Ein besonderer Wert ist demnach auch auf diese Färbemethode bezüglich der Differentialdiagnose nicht zu legen.

Wichtigere Ergebnisse dagegen liefert die Färbung nach Neisser. Lässt man den Farbstoff mindestens doppelt so lange einwirken, als es für die Diphtherie-Bacillen von Neisser angegeben ist, so erhält man folgende Resultate: Bei einer eintägigen B.-Rab.-Kultur fällt die Färbung negativ aus, d. h. nur vereinzelt finden sich ganz hellgelbe Stäbchen, während schon nach 2 Tagen kleine dunkelblaue distinkte Körnchen in dem blassgelben Bacillenleib, der sich von der gleichfalls hellgelb tingierten Um-

gebung kaum abhebt, auftreten (End-Zerfallskörperchen); nach 3 Tagen ist noch dasselbe zu beobachten, während nach 5 Tagen die Gelbfärbung des ganzen Stäbchens deutlicher wird. Endlich, 8 Tage nach Anlegung der Kultur, beobachtet man Bacillen, die in ihrem Aussehen und tinctoriellen Verhalten mit den Diphtherie-Bacillen identisch zu sein scheinen; sie sind diesen zum Verwechseln ähnlich.

Doch ist dies — wie ausdrücklich hervorgehoben werden soll — nur bei doppelt so langer Einwirkung des Farbstoffs der Fall. Die Tim.-B. dagegen nehmen die Neisser'sche Färbung nicht an. Jedoch zeigen die Tub.-Bac. denselben Befund wie die oben erwähnten 1—3 Tage alten B.-Rab.-Kulturen, d. h. man sieht in blassgelbem Grunde kleinste, dunkelblaue Pünktchen, was differentialdiagnostisch eventuell verwertbar ist.

Als letzte Färbemethode sei noch die nach Gram bei Milzbrand-, Tetanus-, Tuberkel-, Lepra und zahlreichen andern Bacillen anwendbare Färbung erwähnt. Sie fällt sowohl bei Tim.-B. wie bei B.-Rab. positiv aus. Einen Unterschied würde also auch diese Methode nicht feststellen lassen.

Im Ganzen darf hiernach dem tinctoriellen Verhalten keine entscheidende Bedeutung für die Differentialdiagnose der drei Bakterienarten beigelegt werden, höchstens insofern, als nach der Ziehl-Neelsen'schen Methode der Tuberkulose-Erreger einen etwas höheren Grad der Säurefestigkeit aufzuweisen scheint als seine beiden Verwandten. —

Brauchbare Resultate lieferte die Prüfung der beiden Bacillenarten auf ihr Verhalten verschiedenen Nährböden gegenüber. Nachdem ich auf Agarplatten bei 37° C. nach 2 - 4 Tagen Kolonien von Tim.-B. oder B.-Rab. erhalten hatte, wurden verschiedene Nährböden auf ihre Brauchbarkeit zur Weiterzüchtung genannter Bacillen geprüft. Zunächst sei vorausgeschickt, dass die Reinkulturen auf Agar-Platten ausserordentlich leicht zu erhalten sind, da

beide Bacillenarten gerade auf diesem Nährboden ein ungewöhnlich üppiges Wachstum zeigen. Dabei lassen sich die beiden Stäbchenarten schon auf der Platte leicht von einander unterscheiden, indem sich auf den mit Tim.-B. beschickten Platten schöne eidottergelbe Kolonien, auf den mit B.-Rab. geimpften hellgraue Kolonien entwickeln. Ohne Zweifel stellt den günstigsten Nährboden für beide Pilzarten das Glycerin-Agar dar. Ein Strich einer Tim.-Reinkultur zeigt auf diesem Nährboden bei 37° C. schon nach 2 Tagen ziemlich starkes Wachstum, welches sich als ein feiner, schmierig-gelblicher Schleier auf der ganzen Oberfläche des Nährbodens darstellt. Das Wachstum schreitet sehr rasch vorwärts, sodass der anfangs hellgelbe Schleier zu einer schön citronengelben Schicht, im weiteren Verlauf — nach ca. 14 Tagen — dunkelgelb (orangenfarben) wird, bis bei wochen- und monatealten Kulturen die gelbe Schicht sich in Falten legt, wobei die schmierige Konsistenz der Kultur und ihre glatte Oberfläche bestehen bleibt. — Wesentlich andere Verhältnisse bietet der B.-Rab. auf demselben Nährboden. Während er bezüglich der Schnelligkeit seines Wachstums mit dem vorerwähnten Bacillus ungefähr parallel geht, weicht sein Aussehen in der Kultur, wie schon beim Wachstum auf Agar-Platten erwähnt wurde, bedeutend von dem des Tim.-B. ab. Nach 2—4 Tagen bildet er ein feines, durchscheinendes Häutchen von einer leicht grauen Farbe.

Das Häutchen ist, im Gegensatz zu dem vom Tim.-B. gebildeten, trocken und zeigt bei genauer Besichtigung mit der Lupe schon in diesem frühen Wachstumsstadium eine Zusammensetzung aus kleinen und kleinsten Schüppchen. Auch makroskopisch sichtbar werden diese Schüppchen nach 4—6 Tagen; sie fangen nun an, sich dachziegelförmig übereinander zu schieben und so eine zweite, dritte und mehr Schichten von derartigen Schuppen zu bilden. Ihre Farbe ändert die Kultur ebenfalls nur ganz allmählich: Während sie in den ersten Tagen eine mehr weisslich-graue Tinction

zeigt, geht sie allmählich in's Weisse und Hellgelbe über; diese Farbe behält sie wochenlang bei, bis sie endlich nach monatelangem Wachstum einen in's Rötliche gehenden Farbenton erkennen lässt. In diesem Stadium jedoch hat die Kultur längst ihren eigentlichen Schüppchencharakter verloren; es haben sich Conglomerate dieser Schuppen als wechselnd grosse vollständig trockene und harte Erhebungen auf der nur noch undeutlich als Schuppenlage zu erkennenden Oberfläche herausgebildet. Diese Erhebungen sind jedoch von den auf Tub.-Bac.-Kulturen auftretenden mehr glasigen Knötchen und faltigen Erhebungen leicht zu unterscheiden. Vergleicht man nun die genannten Tim.- und Rab.-Kulturen mit einer gleichalten Tub.-Bac.-Kultur, so ist zunächst als wesentlichster Unterschied und als differentialdiagnostisch vielleicht brauchbarstes Moment hervorzuheben, dass beide Pilzarten, Tim.-B. und B. Rab., sich vor dem Tub.-Bac. durch das ganz auffallend rasche Wachstum auszeichnen: Während man beim Tub.-Bac. erst nach 10—14 Tagen ein einigermassen gutes Wachstum auf genanntem Nährboden konstatieren kann, ist dies beim Tim.-B. und B.-Rab. schon nach 3 Tagen, ja nach 24 Stunden möglich. Eine Reinzüchtung ist demzufolge auch beim Tim.-B. und B.-Rab. weit einfacher und leichter als bei dem nur langsam wachsenden Tub.-Bac. Nicht selten habe ich beobachtet, dass der Tim.-B. und B.-Rab. andere Microorganismen überwachsen und deren Weiterentwicklung gehindert und aufgehoben hat, ein Umstand, der beim Tub.-Bac. nie eintritt und der gerade seine Reinzüchtung so schwierig macht. Einen weiteren Anhaltspunkt für die Unterscheidung bildet die Farbe der Kolonien. Vor allem ist es die gelbe Farbe der Tim.-B.-Kultur, die eine Verwechslung mit den beiden andern von vornherein ausschliessen lässt, während beim B.-Rab. eine rötliche Farbe, wie oben erwähnt, erst in einer sehr späten Periode seines Wachstums auftritt und dieser daher in den vorhergehenden Stadien, wenn auch nur entfernt, thatsächlich an den Tub.-Bac. erinnern kann.

Das Verhalten der drei Bakterienarten auf einem andern Nährboden, der erst kürzlich von Hesse als für den Tub.-Bac. sehr günstig empfohlen worden ist, mag im Anschluss hieran erwähnt werden. Der Tub.-Bac. wächst zwar auf Hesse'schem Nährboden etwas rascher als auf Glycerin-Agar — es ist schon nach 4 Tagen eine ganz schwache Trübung als Andeutung des Wachstums auf der Oberfläche des Nährbodens zu sehen —, doch erst nach etwa 14 Tagen ist charakteristisches Wachstum genau zu unterscheiden, und unbedingt günstiger scheint dieser Nährboden für den Tub.-Bac. schon deshalb nicht zu sein, weil er bei der für das Wachstum des Tub.-Bac. nötigen Temperatur von 37° C. relativ rasch eintrocknet. Aber auch für die beiden Pilze Tim.-B. und B.-Rab. bietet der Hesse'sche Nährboden ohne Zweifel weitaus ungünstigere Verhältnisse als das Glycerin-Agar. Die beiden Bacillen-Arten bilden zwar nach 2 Tagen schon ein ganz feines Häutchen über der ganzen Oberfläche des Nährbodens, bleiben jedoch nach 4—6 Tagen auf dem — im Verhältnis zu ihrem Wachstum auf Glycerin-Agar — noch sehr wenig vorgeschrittenen Stadium stehen; der B.-Rab. nimmt nicht die Schuppenform an, sondern auf der nur aus einer gleichmässigen Schicht bestehenden Kultur bilden sich mitunter kleine gelblich-rötliche Körnchen. Ein differentialdiagnostischer Wert ist demnach dem Wachstum der drei Bacillen-Arten auf diesem Nährboden nur insofern beizulegen, als die beiden Bacillen Tim. und Rab. auch auf Hesse's Nährboden schneller wachsen als der Tub.-Bac. und sich durch die Farbe der Kultur auch hier unterscheiden. Eine Züchtung jedoch der beiden Pilze auf Hesse's Nährboden ist aus genannten Gründen nicht zu empfehlen. Charakteristischer sind die Wachstumsverhältnisse der drei Bakterienarten in Glycerin-Bouillon und auf Loeffler'schem Blutserum. Auf ersterer beobachtet man beim Tim.-Bac. nach 3 Tagen ein dünnes, gelbliches Häutchen auf der Oberfläche und

einen geringen gelben Bodensatz. Nach 8 Tagen fängt dieses Häutchen an am Röhrchen in die Höhe zu wachsen und der Bodensatz ist bedeutend dicker geworden. Endlich stellt die ganze Bouillon eine von oben nach unten mit Fäden durchzogene, trübe, gelbe Flüssigkeit dar, die beim Ausgiessen eine fadenziehende Consistenz zeigt. Anders verhält sich der B.-Rab. Er bildet zwar ebenfalls ein dünnes Häutchen auf der Oberfläche. Dieses Häutchen zeigt jedoch von Anfang an weit mehr als das des Tim.-Bac. die Tendenz, am Röhrchen emporzuwachsen. Nach einigen Tagen ist die Schüppchenform der kleinsten Bestandteile des Häutchens wieder deutlich; es bilden sich wieder Schichten aus, deren Schüppchen sich wie auf Glycerin-Agar verhalten. Beim Umschütteln lässt sich nicht eine diffuse Trübung der Bouillon wie beim Tim. Bac., sondern nur ein Zerfallen und Zerreissen des Häutchens in einzelne Schuppenconglomerate erzielen, die in der Flüssigkeit umherschwimmen und beim längeren Ruhigstehen zu Boden sinken. Das Verhalten der Tub.-Bac. auf Glycerin-Bouillon dürfte auch hier vor allem in ihrem langsameren Wachstum differentialdiagnostisch zu verwerten sein. Doch auch das Aussehen der Tub.-Bac. auf Bouillon unterscheidet sich von dem der Tim.-Bac. und B.-Rab. Es bestehen auch hier die allgemein geltenden und bei Besprechung des Verhaltens auf Glycerin-Agar besonders hervorgehobenen Unterschiede. Auf dem Loeffler'schen Blutserum dürfte vielleicht eine Verwechslung des B.-Rab. mit dem Erreger der Tuberkulose am leichtesten vorkommen, wenn nicht wiederum die Dauer des Wachstums einen Fingerzeig für die richtige Diagnose abgäbe. Schon nach zwei Tagen zeigt der B.-Rab. ein ungemein üppiges Wachstum auf genanntem Nährboden, doch ist hier die Schuppenbildung weit weniger deutlich als auf den schon genannten Nährsubstraten. Dagegen bilden sich schon nach wenigen Tagen kleine Körnchen, die zur Verwechslung mit den Tub.-Bac. leicht Anlass geben könnten,

wäre hier nicht immer neben der kurzen Zeitdauer der Entwicklung dieser Körnchen die Grösse des einzelnen Stäbchens und ihr tinctorielles Verhalten ausschlaggebend. Der Tim.-Bac. zeigt auch auf Blutserum ähnliches Verhalten wie auf Glycerin-Agar, nur wächst er etwas langsamer auf ersterem Nährboden. Eine Verwechselung mit dem Tub.-Bac. ist demnach auch auf der Blutserum-Kultur, schon der gelben Farbe derselben wegen, ausgeschlossen. Das Pepton-Agar endlich scheint für die beiden säurefesten Bakterienarten weit weniger günstig zu sein als das erstgenannte Glycerin-Agar. Auf Pepton-Agar nimmt der Tim.-B. auffallenderweise im Gegensatz zu seinem Verhalten auf Glycerin-Agar nicht die hier für ihn charakteristische gelbe Farbe an, sondern bildet eine weisslich-graue schleimige Haut auf der Oberfläche, die sich jedoch von der des B.-Rab. auf demselben Nährboden durch ihre feuchte Beschaffenheit unterscheidet. Letzterer Pilz charakterisirt sich auch hier durch eine graue, aus kleinen Schüppchen zusammengesetzte, trockene Haut. Das Wachstum beider Arten auf Pepton-Agar bei 37 ° C. scheint wochen- und monatelang auf derselben Stufe stehen zu bleiben: Es verändert weder die Farbe, noch wird die Schicht wesentlich dicker. Da die echten Tub.-Bac. auf Pepton-Agar überhaupt kein Wachstum zu zeigen scheinen, darf gerade dieser Umstand als differentialdiagnostisch wichtig bezeichnet werden. In gleicher Weise zeigt sich als nur für die Tim.-B. und B.-Rab. brauchbar die unpräparierte, leicht saure Kartoffel. Auf ihr wachsen sowohl Tim.-B.- als B.-Rab.-Kulturen ausserordentlich üppig. Schon nach 24 Stunden hat sich ein schmierig-gelbes bezw. schuppig-grau-weisses Häutchen gebildet, das im ferneren Verlauf seines Wachstums fast ganz genau mit dem auf Glycerin-Agar entstehenden parallel geht. Lubarsch findet (beim Tim.-B.) keine sehr üppige Entwicklung auf der Kartoffel; seine Erfahrungen stimmen aber mit den andern von mir ge-

machten Beobachtungen überein. Moeller dagegen findet ebenfalls bei Tim.-B. üppiges Wachstum auf Kartoffel bei 37°. Alle andern Nährböden, wie Gelatine etc. scheinen mir für die Tim.-B. und B.-Rab. ebenso wenig verwendbar wie für die Tub.-Bac., wenngleich sie nach wochen- und monatelanger Beobachtung auf Gelatine-Stich einen schwachgelben bezw. schuppigen Überzug auf der Oberfläche aufweisen. Die Beobachtung Moellers, dass die Tim.-B. nach 4—5 Tagen (bei 20° C.) dem Strich entlang grau-weisse dicke Auflagerung zeigen, ist von mir nicht gemacht worden. Doch stimmen der Hauptsache nach meine Ergebnisse mit denen der oben genannten Forscher überein.

Das Verhalten der beiden säurefesten Stäbchenarten auf den genannten Nährböden und ihre kulturellen Verschiedenheiten von einander und vom echten Tub.-Bac. zusammenfassend, darf man wohl behaupten, dass eine Differentialdiagnose zwischen den säurefesten Bacillen Tim.-B. und B.-Rab. und dem Tuberkuloseerreger fast ausnahmslos auf den Nährböden nach 3 Tagen möglich ist. Es ist hier wiederum allein schon der Zeitunterschied im Wachstum, der die drei Pilze auseinander halten lässt, dann die Gestalt und die Farbe der Kulturen, die sich auf Glycerin-Agar, dem für alle drei Bacillenarten und für ihre Differentialdiagnose günstigsten Nährboden, am meisten charakteristisch entwickeln.

Im Folgenden will ich versuchen, ein Krankheitsbild klinisch sowohl als auch pathologisch-anatomisch zusammenzustellen aus den — allerdings an Zahl nur geringen — Tierversuchen, die ich mit Tim.-B. und B.-Rab. an Kaninchen und Meerschweinchen angestellt habe. Einem Teil der Tiere wurde eine Reinkultur der betr. Bacillenart direkt durch die desinficierte Haut und die Bauchdecken in die Peritonealhöhle injiciert, und zwar in der Regel nicht mehr als 2 ccm einer 24 Stunden alten

Bouillon-Kultur. Einige andere Tiere bekamen nach Freilegung der linken Jugularvene von einer 2 bis 3 Tage alten Peptonagar-Kultur, von der eine Öse voll in ½ — 1 ccm sterilen Wassers aufgeschwemmt war, intravenös injiciert; je ein Tier wurde mit einer 2 tägigen aus dem Tierkörper gezüchteten Reinkultur durch Einstich in die linke Niere geimpft.

Einem munteren, gut genährten Kaninchen — cf. Tab. A., T. VII — wird in Chloroformnarkose 1 ccm einer Aufschwemmung dreitägiger Kultur von Tim.-B. in die linke Jugularvene injiciert. Nach der Operation frass das Tier nur noch wenig und kauerte meist allein in einer Ecke des Stalles. Es ging schon nach 5 Tagen unter stetig zunehmender Abmagerung zu Grunde. — Sectionsbefund: Operationswunde eitrig infiltrirt. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind nicht so auffallend als erwartet wurde. Im wesentlichen zeigen nur die Lungen neben fleckiger Hyperaemie einen stellenweise verminderten Luftgehalt bei geringer lobulärer Infiltration, daneben emphysematöse Erweiterung einzelner Lungenabschnitte und besonders in der Umgebung der pneumonischen Infiltrate. Über der Lunge zerstreut, im Ganzen recht vereinzelt, liegen, meist in der Nähe der grösseren Gefässe und Bronchien, eben sichtbare graue Knötchen, die zu den Infiltrationsherden in keiner direkten Beziehung stehen. Pleura ohne Veränderung. Die Milz ist in geringem Grade vergrössert, die Pulpa blutreich, Follikel deutlich, etwas geschwollen. Die Leber ist stellenweise blutreich, im übrigen ohne für das blosse Auge bemerkbare Veränderungen. Letzteres gilt auch von Nieren und Intestinaltractus. Entzündungen seröser Häute fehlen. In mikroskopischen Schnitten durch die Lunge,*) die nach Ziehl-Neelsen

*) Der Umstand, dass das Tier bereits 5 Tage nach der Injection zu Grunde ging, dass die Wunde eitrig entzündet gefunden wurde und dass bei späterer Untersuchung der benutzten Kultur eine Verunreinigung mit Staphylococcen wahrgenommen wurde, liess

mit Carbolfuxin gefärbt und mit Methylenblau nachgefärbt worden sind, finden sich neben vollständig normalen Lungenpartien pneumonische Infiltrationsherde, die jedoch meist nicht lobuläre Ausdehnung und scharfe Begrenzung zeigen, sondern unregelmässige, zackige Ausläufer in die Umgebung entsenden, welche infiltrierten Septen entsprechen. Am Rande des Infiltrates, aber auch gelegentlich im Innern, liegen vereinzelte rund oder oval begrenzte, sehr stark erweiterte Alveolen. Im Centrum der Infiltration sind erweiterte und gefüllte, vorwiegend venöse Gefässe und Capillaren sichtbar. Die Arterien sind fast sämtlich hochgradig kontrahiert. Die Epithelien der Bronchien, soweit sie den Infiltrationsherden angehören, sind stark gequollen und in schleimigem Zerfall begriffen. In diesen Herden sind nur vereinzelt Tim.-B. nachweisbar.

Die vorhin erwähnten Knötchen stellen sich als differente Gebilde dar. Einige fallen schon bei schwacher Vergrösserung durch die intensive Blaufärbung ihrer zelligen Elemente auf und erscheinen in eigentümlicher Weise von rundlichen Lücken durchsetzt, andere sind weniger oder doch nur am Rande distinkt gefärbt, während das Centrum diffus gefärbt ist oder mattgrau erscheint. Schon bei schwacher Vergrösserung sind in den letzteren rote Pünktchen und Striche sichtbar, die Anhäufungen von Tim.-B entsprechen. Ich gehe zunächst auf die letzteren ein. Diese im Centrum nekrotischen Knötchen bestehen aus Zellen, die ihrer Grösse und Form nach den Epithelioidzellen der Tuberkel und nur in der Minderzahl emigrierten weissen Blutkörperchen gleichen. Beide Zellarten liegen unregelmässig mit einander vermischt und nicht, wie meist beim Tuberkel, in der Weise angeordnet, dass die Abkömmlinge

mich besonders darauf achten, ob in den inneren Organen, namentlich den stark afficierten Lungen, Staphylococcen nachweisbar wären. Es ist jedoch dieser Nachweis nicht gelungen; auch in Präparaten, die nach Weigert gut gefärbt waren, konnten blau tingierte Coccen nicht gefunden werden.

des Bindegewebes das Centrum und die Leucocyten die Peripherie bilden. Die zellige Infiltration muss eine sehr derbe und dichte sein, denn die Struktur des Lungengewebes ist innerhalb des Knötchens vollständig verwischt und nur ganz vereinzelt sind noch Capillarlumina zu erkennen. In einem der gewonnenen Präparate schienen sogar Capillaren der Ansiedelungsort von Tim. B. zu sein: ein wurstförmiger Körper, der aus intensiv gefärbten meist radiär zur centralen Axe gestellten Bacillen besteht und nach oben und unten abgerundet ist, liegt in einem Hohlraum, den ich nach seiner Begrenzung für eine Capillare mit hyalin veränderter Wandung halten muss. Es handelt sich nicht um eine actinomycesähnliche Bildung wie sie Schultz und Lubarsch beschrieben haben, und auch nicht um eine längliche Riesenzelle, wie deren eine grössere Anzahl in der Umgebung des oben erwähnten Gebildes zerstreut im Knötchen eingeschlossen liegen. Diese Riesenzellen gleichen vollständig den in der Koch'schen Arbeit Taf. VII, Fig. 31—37 wiedergegebenen höchst charakteristischen Tuberkel-Riesenzellen mit Bacillen. Ausser in Riesenzellen eingeschlossen, liegen noch eine grosse Menge kleiner Häufchen und vereinzelte Tim.-B. in und zwischen den Zellen des beschriebenen Knötchens. Sie sind ganz so wie in der Kultur kürzer und etwas dicker als Tub.-Bac. Die weiter oben erwähnten intensiv die Methylenblaufärbung annehmenden Knoten enthalten keine Bacillen. Bei der Durchsicht weiterer Präparate begegnete ich denselben Knötchen, nur meist kleiner, auch unmittelbar unter der Bronchialschleimhaut. Ich kann diese Zellanhäufungen nur für Follikel halten, wie sie in allen Säugetierlungen und auch beim Menschen unter normalen Verhältnissen angetroffen werden. Die oben erwähnten weissen Lücken sind die Durchschnitte leerer Capillaren.

Dem oben gegebenen Bilde entsprechend sind die Follikel der Milz stärker infiltriert und dadurch vergrössert; es sind fast ausschliesslich mononucleäre Zellen, die das

Infiltrat bilden. Die Arterien sind blutleer, desgleichen die Capillaren. Vorwiegend zwischen den Zellen der Follikel finden sich vereinzelte, selten zwei oder vier gut gefärbte Tim.-B. In der hyperämischen Pulpa habe ich sie nicht gefunden.

Auch in der Leber sind die Bacillen nachweisbar und zwar liegen sie vereinzelt oder auch in Häufchen bis zu 10 und 12 Bacillen innerhalb der intraacinösen Capillaren, häufig neben, selten in weissen Blutkörperchen eingeschlossen. Da, wo die Capillaren weit sind und noch rote Blutkörperchen enthalten, liegen sie auch den letzteren nicht selten an. Im interstitiellen Gewebe finden sich keine Bacillenanhäufungen und auch keine Infiltrationsherde, die den Knötchen in der Lunge an die Seite gestellt werden dürften; wohl aber finden sich intraacinös, anscheinend mit Verdrängung der Leberzellbalken oder auch an deren Stelle, Anhäufungen von Rundzellen, deren Kerne gross und meist rund und blassblau gefärbt erscheinen, und in diesen Herden liegen zerstreut Ansammlungen von 10 und mehr Tim.-B. Riesenzellen fehlen. Ob es sich um Wucherungen handelt, die als der Beginn von Knötchen zu betrachten wären, oder nur um grössere bacillenhaltige weisse Thromben der Capillaren, habe ich nach den gewonnenen Präparaten nicht zu entscheiden vermocht. Nach dem Befund in den Lungen, wo sich gut ausgebildete, tuberkelähnliche Wucherungen mit beginnendem centralem Zerfall und Riesenzellen in der kurzen Zeit von 5 Tagen entwickelt hatten, neige ich zu der Annahme, dass die Zellanhäufungen der Leber als der Beginn von Timothee-Tuberkeln zu betrachten sind; nur mögen die Ansiedelungs- und Wachstumsbedingungen in der Leber nicht so günstige gewesen sein als in der Lunge.

Ein von dem soeben gegebenen abweichendes Bild liefert das folgende Experiment. Ein Meerschweinchen — cf. Tabelle A., T. V. —, welchem $^1/_2$ ccm Timothee-Bouillonkultur in die linke Jugularvene injiciert worden war und

bei dem sich vom 6. Tage ab verminderte Fresslust konstatieren liess, wurde am 9. Tage durch Chloroform getötet. Die Sektion ergab Folgendes:

An der Operationsstelle ist die Vena jugularis thrombosiert. Die Bauchdecken, sowohl das parietale wie das viscerale Blatt des Peritoneums, sind vollständig glatt und unverändert. Die Leber zeigt im rechten unteren Lappen eine kleine, weisslich durchschimmernde Stelle. Darm und Pancreas sind vollständig intakt. Milz ist wenig vergrössert und zeigt auf dem Durchschnitt kleine, regelmässig verteilte, weiss-gelbe Knötchen, die als Follikel angesehen werden. Die Hauptveränderungen finden sich an den Nieren. Es besteht in ihnen fleckige Hyperaemie, und, durch das ganze Nierengewebe zerstreut, finden sich mehrere Knötchen, die beim Durchschneiden und auf Druck eine eiterartige Flüssigkeit entleeren. An den Lungen sind bis auf ein kleines submiliares, dicht unter der Pleura der rechten Lunge gelegenes Knötchen keine Veränderungen wahrzunehmen. Auch auf dem Durchschnitt zeigt das Organ nichts Abnormes. Herz gleichfalls normal. Ein sofort angefertigtes Aufstrichpräparat aus einem der obenerwähnten Nierenknötchen ergiebt zwischen Eiterzellen zahlreiche, auffallend lange, den echten Tub.-Bac. zum Verwechseln ähnliche säurefeste Bacillen. Zwei aus dem Eiter der Nierenknötchen angelegte Pepton-Agar-Strich-Kulturen ergeben nach drei Tagen vollständig reine Kulturen schönster Tim.-B.

Bei der mikroskopischen Untersuchung ergiebt sich Folgendes: Der oben erwähnte Thrombus scheint sich bei den mit dem Einlegen und Erhärten des Präparates zusammenhängenden Manipulationen gelöst zu haben und ist in den mikroskopischen Schnitten nicht mehr oder doch nur in vereinzelten Zellresten, die der Intima anhaften, sichtbar. Dagegen ist die Gefässwand selbst — die Schnitte wurden senkrecht zur Längsachse des Gefässes angelegt — stark zellig infiltriert. Das zellige

Infiltrat besteht z. T. aus relativ grossen mit rundlichen und ovalen Kernen versehenen Bindegewebszellen, z. T. aus mehrkernigen Leucocyten; in vielen derselben wird die grössere Anzahl von Kernen durch Karyorhexis vorgetäuscht. Diese letzteren lassen sich von Eiterzellen nicht unterscheiden. Die Gefässwand ist, wenigstens an der einen Stelle, um das zwei- bis dreifache verdickt und schliesst hier ein Knötchen resp. einen dichteren Infiltrationsherd ein, der aus den gleichen zelligen Elementen wie die umgebende Gefässwand sich zusammensetzt. Nur ist die concentrische Schichtung der Gefässwand durch die äusserst dichte Infiltration vollständig verwischt. Besonders deutlich zeigt sich das an Präparaten, die nach van Gieson gefärbt sind. Dicht unter der Gefässwand nach aussen trifft der Schnitt auf eine mässig ausgedehnte Blutung, und diese wird weiter nach aussen begrenzt durch Muskulatur, die meist in Quer- und Schrägschnitt getroffen ist. Sowohl in unmittelbarer Nähe der Haemorrhagie im perimusculären Bindegewebe als auch zwischen den Muskeln befinden sich ähnliche nur meist kleinere Infiltrationsherde zerstreut wie der in der Gefässwand beschriebene. Sie unterscheiden sich von letzterem dadurch, dass in ihrem Centrum, gelegentlich aber auch peripher, Riesenzellen liegen. Einzelne solcher Riesenzellen befinden sich auch in unmittelbarer Nähe von Kaninchenhaaren, deren einzelne sicher beim Vernähen der Wunde in das Operationsfeld gelangt sein mögen. Diese letztgenannten Riesenzellen sind sicher als Fremdkörper-Riesenzellen aufzufassen und haben mit der Bacillen-Ansiedelung nichts zu thun. An Schnitten aber, die nach Ziehl-Neelsen gefärbt sind, zeigt es sich, dass auch in einigen dieser Fremdkörper-Riesenzellen ganz vereinzelt gut gefärbte Tim.-B. eingeschlossen sind. Die genannten kleinen Infiltrationsherde in der Gefässwand und ihrer Umgebung enthalten ganz bedeutende Mengen von Tim.-B., die zu einem nicht geringen Teil und, meist zu kleinen Haufen

vereinigt, in Bindegewebszellen und Leucocyten eingeschlossen liegen. Man gewinnt bei der Durchsicht einer grösseren Anzahl von Präparaten den Eindruck, dass ähnlich wie bei der Tuberkulose auch hier am Orte der ersten Ansiedelung eine Gewebswucherung stattfindet und erst später ein Austritt von weissen Blutkörperchen in die Umgebung des Wucherungsherdes hinzukommt. Mit dem Zerfall der Gewebszellen, die mit Blasswerden und Verschwinden der Zellkerne einsetzt, kommt es dann zu einem weiteren Vordringen der Leucocyten in den Nekrose-Herd. Inwieweit eine Verschleppung von Bacillen durch Wanderzellen und Leucocyten stattfindet, ist mit Sicherheit nicht zu konstatieren. Ich komme auf diese Frage bei dem gleich zu erörternden Nierenbefund zurück.

Die in der Niere erwähnten Knötchen liegen grösstenteils, wenn auch nicht ausschliesslich, in der Marksubstanz, oft in der Nähe grösserer Gefässe. Sie setzen sich wie die aus anderen Organen schon beschriebenen aus relativ grossen mit runden oder ovalen Kernen versehenen Zellen zusammen und nur vereinzelt trifft man deutlich erkennbare Leucocyten. Im Centrum ist die Struktur besonders an den nach Ziehl-Neelsen und mit Methylenblau nachgefärbten Präparaten undeutlich, aber auch an den nach van Gieson gefärbten ist die Organstruktur im Centrum des Knötchens durch die Zellwucherung fast vollständig verdeckt. In ganz kleinen Knötchen, wo das Nierengewebe noch kenntlich ist, sind die Epithelien der Harnkanälchen entweder verklebt und kernlos als blassgefärbte Schollen, der Membrana propria anliegend, zu sehen oder sie fehlen ganz. Die Lumina der Harnkanälchen bzw. Sammelrohre sind mit gleichfalls wenig tingierten protoplasmatischen Klumpen, den Resten von degenerirten Zellen, angefüllt, und zwischen diesen, noch häufiger in diesen liegen, zu wenigen oder auch zu vielen, die gut tingierten Tim.-B. Bei der Lagerung in kleinen Häufchen innerhalb dieser Protoplasmaklumpen erinnern sie nach Grösse und

Anordnung sehr an Lepra-Bacillen. An vereinzelten Stellen liegen Bacillen auch ausserhalb der Sammelrohre und zwar in Hohlräumen, die man ihrer Lage und Anordnung nach als weite, aber nicht mehr rote Blutkörperchen enthaltende Gefässe aussprechen muss. Riesenzellen sind in den Knötchen oder Ansiedelungsherden von mir nicht gefunden worden.

Das dicht unter der Pleura der rechten Lunge liegende Knötchen erweist sich bei mikroskopischer Untersuchung als ein abnorm weiter und in ungewöhnlicher Weise der Pleura nahe gelegener Bronchus, in dessen Umgebung grosse Gefässe und ein verhältnissmässig breites interstitielles Bindegewebe sichtbar sind. Es hat den Anschein, als ob hier ein ganz abgelaufener, entzündlicher Prozess mit Bindegewebshyperplasie und narbiger Schrumpfung stattgefunden habe. Dafür spricht, dass die Pleura gegen den Bronchus hier eingezogen erscheint und das Lungengewebe relativ stark schwarz pigmentiert ist. Bemerken will ich noch, dass das Pigment kein Haemosiderin ist; die Eisenreaktion fiel negativ aus.

Entsprechend dem Befund mit blossem Auge ergiebt die mikroskopische Untersuchung von Leber und Milz nichts Abnormes.

Bei den im Vorstehenden ausführlich mitgeteilten zwei Versuchen an einem Kaninchen und einem Meerschweinchen fällt es auf, dass trotz Anwendung des gleichen Infektionsmodus — Einspritzung in die linke Jugularvene — die Hauptlokalisation beim Kaninchen in den Lungen, beim Meerschweinchen in den Nieren konstatiert werden konnte. Da es mir nur darauf ankam, die durch Tim.-B. in den verschiedenen Organen entstehenden Veränderungen kennen zu lernen, habe ich davon abgesehen, den Grund für die differente Lokalisation durch weitere Experimente festzustellen.

Ich teile nunmehr meine weiteren Versuche, die ich mit Tim.-B. angestellt habe, in Folgendem mit:

Einem Meerschweinchen — cf. Tab. A., T. IV — wurden 2 ccm einer 2 Tage alten Bouillonkultur von Tim.-B. in die Bauchhöhle gespritzt. Das Tier zeigte bis zu seiner Tötung nach 11 Tagen keinerlei krankhafte Symptome.

Die Sektion ergab Folgendes:

Inguinal- und Achseldrüsen geschwollen. An der Einstichstelle auf dem Peritoneum befinden sich zwei über stecknadelkopfgrosse Knötchen von gelblich-weisser Farbe, dünnbreiige, eiterähnliche Flüssigkeit enthaltend. Im Übrigen ist der Sektionsbefund ein völlig negativer. Ein aus dem Poritonealknötchen hergestelltes Aufstrichpräparat zeigt zwischen Eiterzellen massenhaft säurefeste Stäbchen. Aus diesem Eiter wurde wiederum eine Reinkultur von Tim.-B. gezüchtet. Weiterer mikroskopischer Befund: Den Knötchen entsprechend erscheint das Peritoneum verdickt. Thatsächlich fehlt an dieser Stelle ein Teil der Muskulatur und ist durch ein kleinzelliges Infiltrat ersetzt, dass sich in die Peritonealverdickung unmittelbar fortsetzt. Der ganze Herd gleicht in seiner Form einer plankonvexen Linse. Auf der Peritonealoberfläche haften Exsudatzellen. Das Peritonealendothel fehlt sowohl unter diesen Zellen als auch in der weiteren Umgebung noch über den Bezirk des Knötchens hinaus. Bedeutende Anhäufungen von Tim.-B. finden sich nur in der Tiefe der Wucherung, wo sie die Muskulatur substituiert. Die Bacillen liegen fast ausschliesslich zu kleinen Häufchen angeordnet intracellulär.

Einen ähnlichen Befund zeigt das folgende Versuchstier — cf. Tab. A., T. III —. Das mit einer Öse Tim.-Kultur, aufgeschwemmt in 2 ccm Bouillon, intraperitoneal geimpfte Meerschweinchen wurde nach 12 Tagen decapitiert. Es frass in den ersten Tagen nach der Injektion schlechter.

Sektionsbefund: Am parietalen Peritoneum, der Injektionsstelle nicht entsprechend, und im Peritoneum des Dickdarms findet sich je ein Knötchen, am grossen Netz vereinzelte Knötchen, desgleichen in der Leber.

Die andern Organe zeigen nichts abweichendes. In Präparaten, die von dem weichen Inhalt des ersterwähnten peritonealen Knötchens und aus solchen des Netzes angefertigt werden, finden sich sehr zahlreiche z. T. aussergewöhnlich lange Tim.-B. Das am Darm aufgefundene Knötchen, sowie die in der Leber liefern keinen bacillenhaltigen Inhalt. Der mikroskopische Befund an Schnittpräparaten bestätigt die Abwesenheit von Bacillen in den Knötchen der letztgenannten Organe. Die Knötchen des Netzes repräsentieren verschiedene Stadien dieser kleinen Entzündungsherde. Neben relativ grossen central erweichten und bacillenhaltigen Knötchen finden sich kleinere, feste, bei schwacher Vergrösserung zellenreichen Fibromen gleichende, die bacillenfrei sind. Dieser letzteren Kategorie gehören auch die in der Leber untersuchten an. Sie bestehen vorwiegend aus relativ grossen mit ovalen Kernen versehenen Bindegewebszellen von der Form rundlicher Platten oder längerer Spindeln. Auch kommen polygonale und mit Ausläufern versehene Zellen vor. Mehrkernige Zellen sind selten. Je ausgesprochener die Spindelform hervortritt, um so länger gestreckt erscheint auch der Kern. Zwischen diesen offenbar die eigentliche Gewebswucherung darstellenden Zellen, die sich im Übergang zum Narbengewebe befinden, enthalten die kleinen Herde auch zahlreiche Leucocyten und grössere Zellen, deren Kerne im Zerfall begriffen sind. In den Leberknötchen endlich treten noch Zellformen hervor, die, je näher dem Rande des Knötchens liegend, um so mehr Ähnlichkeit mit Leberzellen aufweisen, so dass man zu der Annahme geneigt ist, es seien hier Leberzellen zwischen den Zellen der entzündlichen Neubildung liegen geblieben, oder aber, es handle sich um eine Regeneration von Leberzellen. Für die letztere Annahme darf vielleicht die Beobachtung einer Karyokinese verwertet werden, die sich in der peripheren Zone in einem drüsenähnlich angeordneten Leberzellhaufen fand. Am weitesten in der fibrösen Umwandlung nach

Untergang der Bacillen befinden sich einige Knötchen im Netz.

Ebenso blieb die Affektion bei einem andern Tier — cf. Tab. A. T. VI —, dem die Bacillenaufschwemmung in die linke Niere injiciert worden war, vollständig lokal, sodass der Befund für die Allgemeinerkrankung durch den Tim.-B. nicht verwertbar ist, wohl aber für das Aussehen des geschädigten Gewebes. Es fand sich nach 19 Tagen auf und in der Nierenkapsel ein grosser abscessähnlicher Herd mit zahlreichen Bacillen und im Nierenparenchym ein ebensolcher mit starkem Zellzerfall und zahlreichen Bacillen.

Zwei Meerschweinchen wurden 23 Tage am Leben gelassen. Bei einem — cf. Tab. A. T. II — war der Sektionsbefund ein vollständig negativer. Über das andere Tier — cf. Tab. A. T. I — teile ich Folgendes mit:

Dem Tier waren 2 ccm Tim.-Bouillonkultur in den Peritonealsack injiciert worden. Bauchdecken und Peritoneum sind glatt. Zwischen Dünndarmschlingen liegen zwei etwa kleinhaselnussgrosse grau-gelbliche Knoten von derber Consistenz, die mit der anliegenden Darmserosa mannigfach verwachsen sind und als vergrösserte mesenteriale Lymphdrüsen erscheinen. An einzelnen Stellen schimmern gelbe bis erbsengrosse Herde in diesen Knoten durch, deren Inhalt aus einem rahmähnlichen, weiss-gelblichen Eiter zu bestehen scheint. Im rechten und in zwei der linken Leberlappen liegen z. T. im Parenchym z. T. dicht unter dem Leberperitoneum mehrere den ersterwähnten gleiche Herde. Ihre mikroskopische Untersuchung im frischen Aufstrichpräparat ergiebt zahlreiche Eiterzellen mit starker Karyorhexis, grosse protoplasmareiche Zellen mit blasser gefärbten Kernen, die an Endothelien oder Epithelioidzellen erinnern. Ausser in dem Leberknötchen, wo im mikroskopischen Präparat ein einziger, säurefester Bacillus zwischen den blaugefärbten Eiterzellen liegt, finden sich keinerlei, weder säurebeständige noch andere

niedere Organismen. Die mikroskopischen Schnittpräparate der oben erwähnten Mesenterial-Lymphknoten ergeben ausser wenigen Riesenzellen normales Drüsengewebe. Bei Färbung nach Weigert sind an einzelnen Stellen zerfallene Zellen mit schwarzblauen Punkten zu beobachten, deren Lage zu einander an die oben erwähnten „Zerfallskörperchen" der Bacillen denken lässt. Dafür spricht auch der Befund bei Ziehl-Neelsen'scher Färbung der Schnitte: Man beobachtet Riesenzellen mit einzelnen Herden zerfallener Bacillen; manche Drüsenzellen sind vollständig zerfallen, darin befinden sich mehr oder weniger der Zerfallsform ähnliche Bacillen. In einer weiteren Lymphdrüse findet sich an mehreren Stellen vermehrte Zellkernanhäufung, auch Riesenzellen, jedoch keine Mikroorganismen. Das Lebergewebe erscheint mit Ausnahme einiger ebensolcher Stellen mit vermehrten Zellkernen im interstitiellen Gewebe bzw. in der Glissonschen Kapsel von normaler Beschaffenheit. In der Lunge ist der Befund derselbe: Einzelne atelectatische Herde, emphysematöse Auftreibung der Alveolen und gleichmässige hochgradige Hyperaemie in der ganzen Lunge. Knötchen fehlen vollständig.

Nach den soeben mitgeteilten Beobachtungen gestaltet sich der klinische Verlauf in folgender Weise:

In den ersten Tagen nach der Infektion tritt ein Unbehagen auf, dass sich in verminderter Fresslust und in einem mehr oder weniger apathischem Zustande äussert, und es ist in einzelnen Fällen, worauf ich nur kurz hinweisen möchte, eine deutliche Gewichtsabnahme nachzuweisen. Unter diesen Erscheinungen geht das Tier entweder akut zu Grunde oder es erholt sich und die krankhaften Erscheinungen schwinden relativ rasch und gänzlich. Soweit ich aus dem beschränkten Versuchsmaterial abnehmen möchte, hängt der Verlauf, abgesehen von der Reichlichkeit und dem Virulenzgrad der Bacillen, von der Lokalisation in den einzelnen Organen ab: Die

Nierenerkrankung wurde 11 Tage ertragen und würde sich vielleicht zurückgebildet haben, die Lungenerkrankung führte rasch zum Tode. Die Ansiedelung im Mesenterium, im Peritoneum, im Netz und in der Leber kann nach den gewonnenen mikroskopischen Bildern überwunden werden und die Erkrankung des Organs kann völlig ausheilen. In den Kulturen wachsen die Bacillen, wie wir gesehen haben, während der ersten Tage ungeheuer schnell, um nach etwa 8 Tagen zu zerfallen und ihr Wachstum für lange Zeit zu sistieren. Es mag dahingestellt bleiben, inwieweit diese kulturelle Eigentümlichkeit sich auch im Tierkörper geltend macht und zur Erklärung des Krankheitsverlaufs herangezogen werden darf.

Die dem kulturellen raschen Wachstum parallel laufende schnelle Entwicklung der Krankheitssymptome steht im auffallenden Gegensatz zum Verhalten des Tuberkel-Bacillus und der von ihm erzeugten Erkrankung. Aber abgesehen hiervon bieten die pathologischen Veränderungen der Organe und der histologische Befund in ihnen die grössten Übereinstimmungen mit den bei der Tuberkulose zu beobachtenden. Die bei beiden Erkrankungen in den Lungen entstehenden knötchenförmigen Wucherungen, das Auftreten von Riesenzellen, der centrale Zerfall, die periphere entzündliche Infiltration, die Lagerung der Bacillen in diesen entzündlichen Wucherungsherden sind oft zum Verwechseln ähnlich. Ich kann daher nur den Angaben Moeller's und Lubarsch's zustimmen, dass in histologischer Beziehung die Tim.-B. den Koch'schen sehr nahe stehen. Lubarsch nennt die Übereinstimmung mit echter Tuberculose sogar „verblüffend". Aber trotz alledem ist die gedrungene Gestalt, die Kürze und Dicke des einzelnen Stäbchens eine konstante auch im Gewebe immer und leicht zu konstatierende und deshalb charakteristische Eigenschaft des Tim.-B. Da aber auch Tub.-Bac., wie jeder Untersucher weiss, Form- und Grössenverschiedenheiten darbieten können, wird im concreten Fall das

kulturelle Verhalten des Bacillus ausschlaggebend sein. —

Ähnliche, aber doch in mancher Beziehung ganz andere Verhältnisse finden sich bei den durch Impfung mit dem Bacillus Rabinowitsch (B.-Rab.) erkrankten Tieren. Sie wurden, um thunlichst günstige Vergleichsobjekte zu gewinnen, zu denselben Zeiten geimpft und getötet wie die mit Tim.-B. inficierten Tiere. Die Art der Impfung in Jugularvene, Bauchhöhle und Niere war gleichfalls dieselbe.

Das Krankheitsbild gestaltete sich zunächst bei intravenöser Injektion folgendermassen:

Das Kaninchen — cf. Tab. B.-Rab. VII. —, dem ½ ccm einer in Bouillon aufgeschwemmten Kultur von B.-Rab. in die linke Jugularvene injiciert worden war, frisst nicht mehr, magert sehr stark ab — es verliert innerhalb 6 Tagen 150 g — ist vollständig apathisch und hinfällig. Da der Tod spätestens in der Nacht zu erwarten steht, wird es am Nachmittag des 6. Tages getötet. Sectionsbefund: Beide Nieren sind mit submiliaren bis stecknadelkopfgrossen Knötchen bedeckt und zeigen auf dem Durchschnitt ebenfalls submiliare Knötchen. Schon im frischen Aufstrichpräparat sind Bacillen nachweisbar. Milz ist in keiner Weise verändert, ebensowenig Darm. Leber enthält zahlreiche Kolonien von Coccidium oviforme. In den weichen Lungen sind die schon mit blossem Auge sichtbaren Veränderungen mit den durch echte Tub.-Bac. hervorgerufenen zum Verwechseln ähnlich. Es besteht Ödem, sehr starke Hyperaemie, und wie ausgesät liegen in Pleura und Parenchym in grosser Menge submiliare Knötchen. Die kleinsten sind glasig und durchscheinend, die grösseren weisslich-gelb, matt und ihre Konsistenz ist die eines eingedickten Eiters. Die Knötchen sind von wechselnder Grösse und umfassen oft 20 und mehr Alveolen; bei ihrer dichten Lagerung confluieren einige und stellen Infiltrate dar. Häufig liegen sie in der Nähe der grossen Gefässe und Bronchien, aber vereinzelt auch mitten im

Parenchym. In den offenbar jüngsten, durch lebhaftere Tinction im gefärbten Schnitt hervortretenden, ist oft noch der alveoläre Bau des Organs nachweisbar und einzelne Riesenzellen scheinen neben flachen oder auch gequollenen Epithelioidzellen intraalveolär zu liegen. Die Gefässe scheinen, wenigstens in der Lunge, ähnlich wie beim Tuberkel, frühzeitig zu veröden. Neben den beschriebenen Zellen, deren Kerne meist gross wie gequollen und dann schwächer tingiert sind, finden sich auch reichlich leucocytäre Elemente. In beiden Zellsorten, aber auch zwischen ihnen, sind die schlanken, häufig sich kreuzenden oder aneinander geschmiegten B.-Rab. in grosser Menge sichtbar. In den Riesenzellen habe ich keine gefunden. Die älteren Knötchen weisen im Centrum Zerfall der zelligen Elemente und eine reichlichere Anhäufung von Leucocyten bezw. Eiterkörperchen — ausgesprochene Karyorhexis — auf. Die Menge der Bacillen ist dabei nicht verändert, wenn auch einzelne central erweichte Knötchen gelegentlich einen nur spärlichen Bacillenbefund konstatieren lassen. Ein Übergehen in festeres Bindegewebe, wie es beim echten Tuberkel und auch beim Tim.-Tub. oft vorkommt, ist nicht zu konstatieren. Im übrigen besteht keine Lungenentzündung, dagegen gleichfalls starkes Emphysem und stellenweise Zellanhäufung geringen Grades in den Alveolen — zumeist abgestossene Epithelien und einige weisse Blutkörperchen, ganz spärlich auch rote — ein Befund, der wohl als Ausdruck des bestehenden leichten Ödems zu deuten ist. Die Hyperaemie ist schon beim Sectionsbericht hervorgehoben worden.

Die reichlichen Knötchen in den Nieren lassen ihrer Struktur nach keinen Schluss zu auf ihr kürzeres oder längeres Bestehen, wie es in der Lunge der Fall war. Sie stellen auch im mikroskopischen Bild scharf umschriebene Infiltrate zwischen den gewundenen und gestreckten Harnkanälchen dar. Die Epithelzellen des Organs, die in den Bereich des Knötchens fallen, sind entweder gequollen und

kernlos oder, wenn ein reichlicher zelliger Inhalt in den Kanälchen sich findet, zu einem meist schwach tingierten schmalen Ring zusammengepresst. In diesem Falle kann man im Zweifel sein, ob man ein Harnkanälchen oder ein Gefässlumen vor sich hat, umsomehr, als die ausfüllenden im Kanal gelegenen Zellen oft mit roten Blutkörperchen untermischt sind oder auch durch Imbibition mit Blutfarbstoff im Ganzen gelbgefärbt erscheinen. Zwischen den Infiltratzellen und den die Lumina der Kanälchen erfüllenden liegen in ungemein grosser Menge die höchst charakteristischen schlanken B.-Rab. Riesenzellen sind mir in den Nierenschnittpräparaten nicht aufgefallen. Es ist möglich, dass die Ansiedelung in den Nieren doch nur relativ kurze Zeit bestanden hat, d. h. erst kurz vor dem Tode eingetreten ist. Über den Befund in den andern Organen ist nichts zu bemerken.

Über ein 10 Tage nach der intravenösen Injektion getötetes Meerschweinchen — cf. Tab. B.-Rab. IV — teile ich das Folgende mit: „Das Tier zeigt, abgesehen davon, dass es in den ersten Tagen etwas weniger als gewöhnlich frisst, keine auffallenden Veränderungen in seinem Befinden. Die Organe weisen bei der Section normalen Befund auf (grob anatomisch). Auch die Operationswunde ist geschlossen und gut geheilt. Nur an der wiederum freigelegten Jugularis in nächster Nähe der Einstichstelle befindet sich ein erbsengrosses, hartes Knötchen, dessen Centrum von weicher, käseartiger Beschaffenheit ist. In einem sofort angefertigten Aufstrichpräparat finden sich zahlreiche säurefeste B.-Rab. — Die spätere Untersuchung am gehärteten Präparat lässt auch in der Umgebung noch mehrere kleine Infiltrationsherde bezw. Knötchen nachweisen, die wenig fixe Gewebszellen, dagegen sehr zahlreiche Eiterzellen und einkernige lymphoide Zellen, mit beträchtlichen Mengen von säurefesten Bacillen vermischt, enthalten. Bemerkt sei, dass auch das Gewebe um Seidenfäden, die von der Naht herstammen, kleinzellige Infiltrationen

ohne jegliche Fremdkörper-Riesenzellen aufweist, dass in diesen Herden jedoch keine Bacillen gefunden wurden.

Während bei der Section alle übrigen Organe normal zu sein schienen und dieses Verhalten auch für Leber, Milz,*) Nieren mikroskopisch bestätigt werden konnte, finden sich in den Lungen äusserst kleine, rundliche, manchmal auch zackig begrenzte Infiltrationsherde, in denen, wenn auch recht spärlich, B.-Rab. nachgewiesen werden. Diese Herde unterscheiden sich von den vorher beschriebenen dadurch, dass ihr helleres Centrum den alveolären Bau der Lunge nirgends mehr erkennen lässt. Sie bestehen aus grossen, blassgefärbten Zellen, die dicht gedrängt bei einander liegen, und in diesen centralen Teilen begegnet man auch den spärlichen Bacillen. In den peripheren Abschnitten liegen ausschliesslich leichter tingierbare Rundzellen.

Ein drittes Meerschweinchen — cf. Tab. B.-Rab. V — das gleichsfalls mittelst intravenöser Injektion mit B.-Rab. infiziert worden war, wurde nach 33 Tagen getötet. Es bot ausser einer Gewichtsabnahme von 8 g während dieser Zeit keine auffallenden Symptome. Sectionsbefund: Operationswunde vollständig verheilt. Einstichstelle durch das Gefäss nur noch an der festeren Verwachsung mit der Umgebung zu erkennen. Peritoneum glatt und spiegelnd; Milz nicht vergrössert, fleckig-hyperämisch. Nieren und Leber normal. Lungen z. T. schwarz pigmentiert; auf

*) Ich möchte hier eines Befundes Erwähnung thun, den ich bei der Untersuchung der andern Tiere und speziell der Milz sonst nicht erhoben habe: In der Randzone der Follikel, wo diese an das Pulpagewebe grenzen, fanden sich im vorliegenden Falle sehr zahlreiche Zellen, etwas grösser wie die gewöhnlichen einkernigen Zellen der Milz, deren Protoplasma eine intensiv rotgefärbte Körnung aufwies. Sie hatten das Fuchsin der Ziehl-Neelsen'schen Färbung festgehalten und erinnerten, abgesehen von der andern Farbennuance des Fuchsins, an die eosinophilen Zellen. Sie waren so reichlich, dass gelegentlich 5—6 von ihnen im Gesichtsfeld bei Benutzung der Ölimmersion zu sehen waren.

ihrer Oberfläche finden sich 2—3 bis stecknadelkopfgrosse, durchscheinende, graue Knötchen. In einem derselben konnten mittelst eines frisch hergestellten Aufstrichpräparates B.-Rab. nachgewiesen werden. In zwei andern, die behufs mikroskopischer Untersuchung eingelegt und dann geschnitten wurden, gelang der Nachweis nicht mehr. In den andern Organen keine nennenswerten Veränderungen.

Bei intraperitonealer Injektion beobachtete ich Folgendes:

Sectionsbefund eines mit 2 ccm Bouillonkultur intraperitoneal injicierten Meerschweinchens — cf. Tab. B.-Rab. III — welches während der 10 Tage zwischen Injektion und Dekapitation keine Störungen zeigte: Inguinaldrüsen etwas angeschwollen, Bauchdecken straff angespannt. Bauch mässig aufgetrieben. In der Bauchhöhle zeigt sich die Leber mit dem parietalen Peritoneum verwachsen. Im Verwachsungsstrang und unmittelbar unter dem Leberperitoneum findet man je ein graugelbes miliares Knötchen. Die übrigen Organe sind anscheinend vollständig normal. Im frischen Aufstrichpräparat, das aus dem Inhalt jenes in der Verwachsung gelegenen Knötchens hergestellt wird, zahlreiche säurefeste Bacillen. In den Schnittpräparaten, die von dem letzterwähnten Leberknötchen angefertigt werden, zeigt sich das grössere in der Verwachsung gelegene als ein Konglomerat kleinerer nekrotischer Herde, die z. T. im Leberparenchym, z. T. im Bindegewebe der Synechie liegen. Gegen das Lebergewebe hin wird der Knoten von Bindegewebszügen, die ihn, parallel laufend, kapselartig umziehen, abgegrenzt. Auch zwischen den erwähnten Herden ziehen Faserzüge hin, die nicht als restirendes interstitielles Lebergewebe, sondern als neugebildetes typisch entwickeltes aufzufassen sind. Infiltrationen gut tingibler Zellen sind nur vereinzelt sichtbar. Die Hauptmasse des Knotens besteht, wie schon erwähnt, aus gequollenen, kernlosen nur blass und diffus sich färbenden Zellen, deren Konturen oft kaum zu sehen sind.

Diese Gewebstrümmer schliessen reichliche Mengen von schlanken B.-Rab. ein. In und ausserhalb der als Kapsel beschriebenen Bindegewebszüge sind keine Bacillen nachweisbar. Das andere subperitoneal gelegene Knötchen ragt wenig über die Leberoberfläche hervor, substituirt aber, ziemlich weit in die Leber vordringend, das Drüsengewebe. An seinem Rande ist ebenfalls eine konzentrische Schichtung der Bindegewebsfasern angedeutet, während die Hauptmenge des Knötchens aus relativ kleinen meist einkernigen Zellen besteht, die im Centrum gleichfalls in Zerfall bezw. Verkäsung übergegangen sind und hier eine diffus rötliche Farbe angenommen haben. In diesem Knötchen sind nur ganz vereinzelt charakteristische Bacillen nachweisbar.

In einer der vergrösserten Inguinaldrüsen, deren Follikel wenigstens z. T. etwas hyperplastisch sind, finden sich auf einem Durchschnitt am Rande zwei Bacillen, deren Umgebung jedoch keine besonderen Wucherungen oder rückgängige Gewebsveränderungen erkennen lässt. Ich möchte auf diesen Befund kein besonderes Gewicht legen, denn die Schwellung der Inguinaldrüsen könnte ja auf einer Toxinwirkung beruhen und braucht nicht auf eine Ansiedelung von Bacillen im Organ zurückgeführt zu werden. In den andern Organen ist nichts Bemerkenswertes gefunden worden.

Ein zweites Meerschweinchen wurde 12 Tage nach der intraperitonealen Injektion getötet — cf. Tab. B.-Rab. I —. Es zeigte während dieser Zeit keinerlei Störung. Sectionsbefund: Peritoneum vollständig glatt und von normaler Beschaffenheit. Aufstrichpräparat aus einer vergrösserten Mesenterialdrüse negativ. Vor dem Pancreas im Netz befindet sich ein Knötchen mit weichem, eiterähnlichem Inhalt, in welchem bei der mikroskopischen Untersuchung zahlreiche schlanke B.-Rab. aufgefunden wurden. Im Schnittpräparat erweist sich das Knötchen als aus peripher sehr derbem, narbenähnlichem Bindegewebe bestehend

während das Centrum zellreicher ist. In diesen z. T. grossen unregelmässig gestalteten Zellen liegen die Bacillen meist in Haufen angeordnet und erinnern, wenn man von ihrer Grösse und Dünne absieht, an bacillenhaltige Leprazellen, nur sind die Kerne, wenn auch blass tingiert, meist deutlich. In einigen Zellen hat man den Eindruck, als läge das Bacillenhäufchen anstelle des Kernes. Vereinzelt liegen die Bacillen auch extracellulär; sie sind häufig körnig und manchmal ist an einem oder beiden Polen ein dunkler gefärbtes Körnchen bemerkbar. Der Befund in allen übrigen Organen ist negativ.

Ähnlich verhält es sich mit einem dritten intraperitoneal geimpften Meerschweinchen — cf. Tab. B. R. II —, welches 14 Tage nach der Infektion getötet wurde. Intra vitam waren auch bei diesem Tier keine krankhaften Veränderungen bemerkt worden. Sectionsbefund: Der Einstichstelle entsprechend findet sich im Peritoneum ein erbsengrosser, weiss-gelber Käseherd von mässig harter Constistenz. Im frischen Aufstrichpräparat: Lange Rabinowitsch'sche Stäbchen. Die andern Organe verhalten sich normal.

Im Gegensatz zu der Lokalisation in Lungen und Nieren bei Einbringen von B.-Rab. in die Vena jugularis bleibt bei intraperitonealer Injektion die Erkrankung bzw. die Ansiedelung der Bacillen auf das Peritoneum beschränkt, wie aus den eben mitgeteilten Versuchen hervorgeht. Das folgende Experiment jedoch lehrt, dass auch von einem einzelnen infizierten Organ aus eine Verschleppung auf dem Blutwege statthaben kann. Einem Meerschweinchen — cf. Tab. B.-Rab. VI — wurde die angegebene Menge einer Reinkultur von B.-Rab. in die linke Niere injiciert. Es konnten nach 11 Tagen säurefeste Bacillen im Urin, der unter den nötigen Vorsichtsmassregeln mittels Katheter entnommen war, nachgewiesen werden. Von dem Urin wurden auf Agar-Platten Reinkulturen von B.-Rab. gewonnen. Die Niere fand sich

bei der nach 19 Tagen vorgenommenen Section mit Knötchen resp. kleinen Eiterherden durchsetzt und mit dem umgebenden Gewebe ausgedehnt verwachsen. Im frischen Aufstrichpräparat finden sich zerfallene Stäbchen zwischen Eiterzellen. Glomeruli und Kanälchen sind z. T. zerstört durch kleine Infiltrationsherde, in denen sich massenhaft Bacillen befinden. Beide Lungen sind sehr hyperaemisch und enthalten an einzelnen Stellen Knötchen mit Bacillen. Milz ist vergrössert und blutreich. Helle Knötchen in ihr werden als Follikel gedeutet. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt, dass diese Annahme richtig ist, die Follikel sind gross und stehen oft dicht gedrängt. Wirkliche Hyperplasien oder Zellanhäufungen in Knötchenform, durch Ansiedelung von Bacillen hervorgerufen, fehlen vollständig. Auch keine Narben sind aufzufinden, die als letzte Reste entzündlicher Wucherung gedeutet werden könnten.

Vergleicht man die mit Einführung von B.-Rab. in dem Tierkörper hervorgerufenen Veränderungen mit den durch den echten Tuberkelbacillus bewirkten, so ist an erster Stelle die Leichtigkeit dieser Infektion gegenüber der schweren tuberkulösen hervorzuheben. Bei intravenöser Injektion waren nach 33 Tagen die Veränderungen in den Lungen keineswegs derart ausgebreitete oder intensive, dass ein tötlicher Ausgang der Erkrankung zu erwarten gewesen wäre. Die intraperitonealen Impfungen bewirkten niemals eine diffuse oder auch nur über grössere Strecken ausgedehnte Peritonitis und Knötchenentwicklung, wie dies die Tuberkuloseerreger zu thun pflegen, auch wenn die Zahl der eingebrachten Bacillen eine viel geringere ist. Ich erinnere daran, wie prompt Meerschweinchen an Bauchfelltuberkulose erkranken, wenn man bacillenhaltigen Urin einspritzt, in welchem selbst der Centrifugenrückstand resultatlos auf die Anwesenheit von Tuberkelbacillen untersucht war. Die Aufschwemmungen von Kulturen des

B.-Rab. bewirkten in der Bauchhöhle oft nur in nächster Nähe der Einstichstelle oder an der Leberoberfläche oder im grossen Netz die Entwicklung von Knötchen, deren halbflüssiger, eiterähnlicher Inhalt den B.-Rab. enthielt. Auch nach längerer Zeit behalten die kleinen Knötchen ihre weiche Consistenz und erscheinen in den Nieren und Lungen als entzündliche zellige Infiltrationen zwischen den Gewebszellen, und die Laesion der Organstruktur ist eine geringe, während im Tuberkel die Gewebselemente des betroffenen Organs incl. der Blutgefässe zu Grunde zu gehen pflegen und der echten Bindegewebswucherung Platz machen. Beim B.-Rab. habe ich nur im Peritoneum echte bindegewebige Hyperplasie wie beim Tuberkel und ein Fibröswerden der anfänglich weichen zelligen Herde beobachtet. Im Peritoneum beschrieb ich eine narbige Schrumpfung des Gewebes mit Abkapselung der centralen Zellanhäufung, welch' letztere die Bacillen einschloss. Ist so das histologische Bild und der ganze Ablauf der anatomischen Veränderungen von dem der Tuberkulose leicht zu unterscheiden, so sind die Bacillen selbst in einzelnen Fällen sehr wohl mit den Tuberkelbacillen zu verwechseln und ein ganz junges, zellenreiches, tuberkulöses Infiltrat unterscheidet sich kaum von einer frischen durch B.-Rab. hervorgebrachten entzündlichen Wucherung. Hier wird neben dem acuten Verlauf der Erkrankung wiederum die Züchtung der niederen Organismen für die Diagnosenstellung ausschlaggebend sein.

Das Gesammtresultat meiner Untersuchungen stelle ich in Folgendem zusammen. Es bestehen grosse Ähnlichkeiten zwischen den beiden Pilzen B.-Rab. und Tim.-B. einer- und dem Erreger der Tuberkulose andererseits. Alle drei Pilzarten haben die Eigenschaft der Säurefestigkeit, sie kommen auch in der Gestalt einander mehr oder weniger nahe, und zwar in der Weise, dass die kurzen Exemplare des Tuberkel-Bacillus sehr leicht

mit den an sich kürzeren Tim.-B. einer frischen Kultur verwechselt werden können und dass andrerseits ein gut entwickelter Tub.-B. dem schlanken B.-Rab. vollständig gleicht. Alle drei zeigen auf gewissen Nährböden ähnliche Wachstumverhältnisse, wenigstens in frühen Stadien der Entwicklung; endlich haben sie auch im Tierkörper und bezüglich der pathologisch-anatomischen Veränderungen, die sie hervorrufen, grosse Ähnlichkeit — in letzterer Hinsicht ganz besonders der Tim.-B. — mit dem Erreger der Tuberkulose. Diese Ähnlichkeiten treten jedoch zurück, wenn man die Summe der Verschiedenheiten in Betracht zieht, die die beiden Pilze vom Tuberkelbacillus unterscheiden lassen. Einer frischen Kultur entnommene Tim.-B. sind durch ihre Kürze und Dicke von gut entwickelten Tub.-Bac. ohne weiteres und leicht zu unterscheiden. Dagegen bleibt das oben bezüglich des B.-Rab. und des Tub.-Bac. Bemerkte bei Bestand: Einzelne gut entwickelte Individuen beider Bacillenarten sind morphologisch nicht von einander zu trennen. Hat man dagegen ältere Kulturen vor sich, so stehen die unregelmässig angeschwollenen oder auch zerfallenden Exemplare des B. Rab. und des Tim.-B. einander sehr nahe, wie sich auch aus den guten Abbildungen bei Lehmann und Neumann Tab. 63, VI b und XII b ergiebt. Dagegen sind diese Formen beim Tub.-Bac. auch in älteren Kulturen kaum anzutreffen, auch wenn die in echten Teilungen begriffenen Bacillen im Ganzen dicker und am Ende angeschwollen sein mögen (cf. ebenda Tab. 61, VIII rechts). Tinctorielle Unterschiede sind nicht sehr in die Augen fallend. Vielleicht dürfte in ganz bestimmten Fällen die Anwendung der oben besprochenen Neisser'schen Färbung die Differentialdiagnose unterstützen.

Für die Differentialdiagnose am wichtigsten ist das Verhalten der Bacillen in der Kultur auf Glycerin-Agar. Schon nach zwei Tagen sind im Brutschrank charakteristische Kulturen von B.-Rab. und Tim.-B. zu beobachten, während bei den Tuberkelbacillen der Anfang

des deutlich sichtbaren Wachstums durchschnittlich gegen Ende der 2. Woche fällt. Am prägnantesten ist aber jedenfalls das Aussehen der gut entwickelten Kulturen auf Glycerin-Agar. Man vergleiche die schöne, eidottergelbe, dicke, glänzende, schmierige Kultur des Tim.-B. mit der grau-weisslichen, allmählich erst in's Hellgelbe und Rötliche übergehenden trockenen aus Schüppchen bestehenden des B.-Rab. und beide mit der des Tuberkulose-Erregers, welche jene feinen glasigen Knötchen auf weisslich-grauer oft gefalteter Grundlage zeigt: Das sind drei grundverschiedene Bilder!

Um endlich auf die Wirkung der genannten Pilze im Tierkörper nochmals zurückzukommen, so ruft die Infektion mit den beiden tuberkelbacillenähnlichen Organismen eine akute, meist nicht tötliche Krankheit hervor, während die Impftuberkulose ja eine exquisit chronische Infektionskrankheit darstellt. Mit einer Kultur von Tim.-B. oder B.-Rab. geimpfte Tiere haben schon nach wenigen Tagen das Höhestadium der Erkrankung erreicht, überwinden diese in der Regel binnen kurzem, und schon nach 3 bis 4 Wochen bestehen wieder vollkommen normale Verhältnisse. Dieser Verlauf ist noch ausgesprochener bei der Infektion mit Tim.-B. als mit B.-Rab. Bei der Impftuberkulose treten die ersten deutlichen Krankheitserscheinungen nach frühestens 10—20 Tagen auf und steigern sich von da ab bis zum Tode des Versuchstieres. Diesem klinischen Verlaufe entsprechend sind auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Pseudotuberkulosen am deutlichsten ausgeprägt in der Mitte der 2. Woche, während es nach alter Erfahrung geboten scheint, ein mit Tuberkelbacillen geimpftes Tier, wenn man typische Veränderungen erhalten will, frühestens in der 3. oder 4. Woche zu töten. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die durch den Tim.-B. hervorgerufen werden, gleichen denen der echten Tuberkulose fast vollständig. Man findet bei mit dem Tim.-B.

geimpften Tieren Tuberkel, sehr häufig mit Riesenzellen und in diesen, sowie durch das Knötchen zerstreut, Bacillen, sodass eine Verwechselung mit Tuberkulose, namentlich der typisch entwickelten Rindertuberkulose, sehr wohl möglich ist. Bei Tieren dagegen, die mit B.-Rab.-Kulturen geimpft waren, entstehen zwar auch tuberkelähnliche Knötchen und circumscripte Infiltrate, die selbst noch bei schwacher Vergrösserung echte Tuberkel vortäuschen können; thatsächlich fehlt ihnen die charakteristische Struktur, Riesenzellen habe ich nie beobachtet, echte Verkäsung fehlt ebenfalls, dagegen tritt centraler Zerfall mit eiterähnlicher Verflüssigung ein und die schlanken Bacillen liegen regellos durch das Infiltrat zerstreut. Eine Verwechselung mit echter Tuberkulose erscheint ausgeschlossen.

Meine Untersuchungen stimmen hiernach mit denen der oben erwähnten Autoren auch in der Beziehung überein, dass der Timothee-Pilz in der Kultur, sowie in tinctorieller und morphologischer Hinsicht, der Pilz der Rabinowitsch dagegen auch durch sein Verhalten im Tierkörper vom echten Tuberkelbacillus sicher, wenn auch in einzelnen Fällen erst auf Grund sorgfältiger Untersuchung, unterschieden werden kann.

Tabelle A.

Tierversuche mit dem Timothee-Bacillus.

Die Injektion der Bacillenaufschwemmung (1—2 ccm pro Tier) erfolgte entweder in die Vena jugularis (J.) oder in die Peritonealhöhle (P.) oder in die linke Niere (R.).

Tier No.	Gestorben resp. getötet nach	Infektions-Modus	Bacillen nachgewiesen in
I. (Meerschweinchen)	getötet nach 23 Tagen	P.	Leber, Mesenterium
II. (Meerschweinchen)	getötet nach 23 Tagen	P.	—
III. (Meerschweinchen)	getötet nach 12 Tagen	P.	Peritoneum, Netz
IV. (Meerschweinchen)	getötet nach 11 Tagen	P.	Peritoneum
V. (Meerschweinchen)	getötet nach 9 Tagen	J.	Gefässwand der Jugularis, Nieren
VI. (Kaninchen)	getötet nach 19 Tagen	R.	Nieren
VII. (Kaninchen)	gestorben nach 5 Tagen	J.	Lungen, Milz, Leber

Tabelle B.

Tierversuche mit dem Bacillus Rabinowitsch.

Tier No.	Getötet nach	Infektions-Modus	Bacillen nachgewiesen in
I. (Meerschweinchen)	12 Tagen	P.	Netz
II. (Meerschweinchen)	14 Tagen	P.	Peritoneum
III. (Meerschweinchen)	10 Tagen	P.	Leberperitoneum, Inguinaldrüsen
IV. (Meerschweinchen)	10 Tagen	J.	Gefässwand der Jugularis, Lungen
V. (Meerschweinchen)	33 Tagen	J.	Lungen
VI. (Meerschweinchen)	19 Tagen	R.	Urin, l. Niere, Lungen
VII. (Kaninchen)	6 Tagen	J.	Nieren, Lungen

Zum Schlusse sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Albert Thierfelder für die Überweisung des Themas und für die liebenswürdige Unterstützung bei Bearbeitung derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Koch, Aetiologie der Tuberkulose. Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, Bd. II, 1884.
2. Lehmann und Neumann, Atlas und Grundriss der Bakteriologie, pag. 406 ff.
3. Obermüller, Hygien. Rundschau, 1895, No. 19.
4. Moeller, Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, Bd. XXV, No. 11, pag. 369.
5. Lubarsch, Zur Kenntnis der Strahlenpilze, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, 1897, Bd. XXXI, 1. Heft.
6. Petri, Zum Nachweis der Tuberkelbacillen in Butter und Milch, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. XIV, 1898, pag. 9.
7. Hormann und Morgenroth, Über Bakterienbefunde in der Butter, Hygien. Rundschau, 1898, Jahrg. VIII, No. 5.
8. Obermüller, Weitere Mitteilungen über Tuberkelbacillenbefund in der Marktbutter, Hygien. Rundschau, 1899, Jahrgang IX, No. 2.
9. Herbert, Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, Bd. XXVII, No. 10 und 11 (Referat).
10. Rabinowitsch, Die Infektiosität der Milch tuberkulöser Kühe, die Sicherstellung der bakteriologischen Diagnose etc. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. XXXVII, Heft 3, pag. 439 ff.

Lebenslauf.

Johannes Ludwig Conrad Kayser wurde am 11. April 1875 zu Linkenheim bei Karlsruhe geboren. Er besuchte vom Herbst 1885 bis zum Sommer 1890 die Lateinschule in Kornthal bei Stuttgart und vom Herbst 1890 bis zum Sommer 1895 das Gymnasium zu Lahr (Baden), welches er im Juli 1895 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Die vorklinischen Semester, in deren zweitem (1896 S.-S.) er der Militärdienstpflicht mit der Waffe beim 5. Bad. Inf.-Rgt. No. 113 genügte, absolvierte er in Freiburg i. B., woselbst er im Herbst 1897 das Tentamen physicum bestand. Sein 1. klinisches Semester brachte er in Leipzig zu. Im Sommer-S. 1898 studierte er in Rostock, im Winter-S. 1898/99 in Berlin. Im Sommer-S. 1899 siedelte er wieder nach Rostock über, wo er im Juni 1900 mit dem Staatsexamen und — im Juli 1900 — dem Examen rigorosum seine Studien beschloss. Vom August 1900 bis September 1901 war er Assistent an der Heil- und Pflege-Anstalt für Augenkranke des Regierungsbezirks Arnsberg in Hagen i. W., um vom 1. Oktober 1901 bis zum 1. April 1902, von Rostock abkommandiert, in Neumünster (Holstein) beim Schleswig-Holsteinschen Infanterie-Rgt. No. 163 das 2. Militärhalbjahr als Einj.-Freiw. Arzt abzudienen.

Allen seinen hochverehrten Lehrern sei auch an dieser Stelle der tiefgefühlteste Dank ausgesprochen.